FACULTÉ MIXTE
DE
MEDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 118

Nouvelle Contribution à l'Etude de l'Intradermo-réaction à la Luétine dans la Syphilis

---

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 21 décembre 1956

par

HEMMERICH Michel

Né le 8 mai 1929 à Lambézellec (Finistère)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse : MM. CHARPY, Président ; RANQUE ; JOUVE ; DEPIEDS — Assesseurs

---

1956
Imprimerie SCHNEIDER
16, Quai de Rive-Neuve
MARSEILLE

Nouvelle Contribution à l'Etude de l'Intradermo-réaction à la Luétine dans la Syphilis

FACULTÉ MIXTE
DE
MEDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N°

Nouvelle Contribution à l'Etude de l'Intradermo-réaction à la Luétine dans la Syphilis

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

le 21 décembre 1956

par

HEMMERICH Michel

Né le 8 mai 1929 à Lambézellec (Finistère)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse : MM. CHARPY, Président ; RANQUE ; JOUVE ; DEPIEDS — Assesseurs

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

1956
Imprimerie SCHNEIDER
16, Quai de Rive-Neuve
MARSEILLE

PERSONNEL ENSEIGNANT
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — **Assesseur :** J. DELPHAUT

Professeurs Honoraires :

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, JOYEUX, HECKENROTH, OLMER, RIMATTEI, ROCHE, MONGES, MOIROUD.

Professeurs :

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique Chirurgicale	N.
Clinique Chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique Chirurgicale infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale	de VERNEJOUL
Clinique Dermato-Syphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système nerveux	POURSINES
Clinique Medicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER J.
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obsétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Medecine Préventive	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie Chirurgicale	DOR
Pathogie Interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Stomatologie	MARONNEAUD
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans Chaire	ROUX
— —	DONNET

Maîtres de Conférences Agrégés :

MM. BERNARD P.
BOURRET
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GREBUS
LISSITZKY
MERCIER J.
MOURGUE
PASTOR
PAYAN
TAMALET

Agrégés en exercice :

MM. APPAIX
BERNARD R.
CHARPIN
CHAUVIN
CREMIEUX
DEVIN
GRANJON
LAVAL
METRAS
MONGES H.
MOUREN
OLLIVIER
ORSINI
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT

Agrégés libres :

MM. BERTHIER
FIGARELLA
HENRY
IMBERT
LAMY
LENA
VAGUE

Chargé des fonctions de Maîtres de Conférences :

Histologie..... M. STAHL

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Auxquels je dois tout. Je leur dédie cette thèse en modeste témoignage d'amour et de profonde reconnaissance.

A MON FRÈRE ET SA FAMILLE

Avec toute mon affection.

A MES JEUNES SŒURS

Que j'aime tant.

A TOUTE MA FAMILLE

A MONSIEUR ET MADAME NOVICK

Respectueusement.

A TOUS CEUX QUI, AU COURS DE MES ETUDES, M'ONT APPORTÉ LE RÉCONFORT DE LEUR AMITIÉ.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CHARPY,

Professeur de Clinique Dermato-Syphiligraphique

Il nous a suggéré le sujet de cette thèse et nous a fait le grand honneur d'en accepter la présidence.

Il fut, par sa bienveillance et ses conseils, un guide sûr dans l'élaboration de ce travail. Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. RANQUE,

Professeur de Parasitologie.

Il nous a toujours accueilli avec bienveillance dans son Laboratoire de Parasitologie de la Faculté, et nous a fait bénéficier de sa grande expérience.

Nous lui devons la partie technique de cette thèse. Qu'il rouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JOUVE
Professeur de Clinique Cardiologique

Qui a bien voulu accepter d'être membre de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. DEPIEDS

Très respectueusement.

A. MONSIEUR LE DOCTEUR G. TRAMIER

Ancien Chef de Clinique Dermato-Vénéréologique

Assistant de Dermatologie

Qui, par son aide et ses conseils, a permis la réalisation de la partie clinique de ce travail.

Nous le remercions ici de la bienveillante amabilité avec laquelle il nous guida et s'intéressa à notre thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CALAS

Ancien Chef de Clinique

Dermatologiste des Hôpitaux

Nous lui exprimons ici notre gratitude pour l'accueil cordial qu'il nous a réservé.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. ODDOZE

Chef de Clinique Dermato-Vénéréologique

Qui nous fit bénéficier de sa grande expérience.

En hommage respectueux.

A MONSIEUR LE COMMANDANT BONNIOL

Très respectueusement.

AU PERSONNEL DU DISPENSAIRE DE VENEREOLOGIE
ET DU SERVICE DE CONSULTATION
DERMATOLOGIQUE DE L'HOTEL-DIEU

Dont la collaboration nous apporta à tout instant une aide précieuse.

A MES MAITRES DES FACULTÉS DE MÉDECINE
DE MARSEILLE ET DE LYON

A MAITRES DES HOPITAUX
CIVILS ET MILITAIRES

A MES CAMARADES DE L'ECOLE
DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE DE LYON
ET DU DÉTACHEMENT DE MARSEILLE

AU DOCTEUR P. REGNAULT
AU DOCTEUR A. BASEILHAC
AU DOCTEUR P. FORNIER

mes camarades de travail pendant six ans.

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

INTRODUCTION

C'est à l'illustre médecin viennois VON PIRQUET que nous devons, en 1907, la notion précise « d'allergie vaccinale » et, plus particulièrement celle de la tuberculose qu'il mit en évidence par la cuti réaction puis l'intra-dermo-réaction à la Tuberculine dont il démontra la constance et la valeur.

Dès lors, de nombreux chercheurs, français et étrangers, pensèrent appliquer au diagnostic de la syphilis une réaction cutanée analogue qui, à un moment où les réactions sérologiques étaient encore complexes, peu spécifiques donc d'interprétation difficile, aurait eu le grand avantage d'être simple, rapide et fidèle.

Il fallait donc trouver un antigène facile à préparer et stable. Or, nous verrons plus loin combien fut délicate cette recherche et l'historique de cette question ainsi que les résultats peu cohérents, sinon contradictoires, qui s'étagèrent de 1907 à 1948, montrent bien que les diverses méthodes employées au début ne donnaient que des antigènes peu spécifiques, mal purifiés ou instables.

Ceci explique les fortunes diverses par où passa, pendant près d'un demi-siècle, cette méthode de diagnostic.

Malgré quelques résultats encourageants obtenus :

— en 1910, par NICOLAS - FAVRE - GAUTHIER - CHARLET (136)

— en 1913, par NOGUCHI (140)

— en 1941, par DEGOS (46),

elle fut déclarée sans grande valeur diagnostique par la majorité des auteurs et aurait fini par tomber dans l'oubli le plus complet si, en 1948, NELSON - MAGNUSON - EAGLE - FLEISHMANN (118) n'avaient enfin réussi la préparation de suspensions pratiquement pures de tréponèmes pâles permettant, par leur réelle spécificité, une expérimentation valable et des résultats probants.

Dès lors, cette réaction cutanée reprit sa vraie valeur, grâce aux nombreux travaux de :

— ROTHMANN et MARSHAK (118) en 1951,

— SIMERAY (161) en 1953,

et, plus près de nous, par la thèse de notre camarade BASEILHAC (10) en 1955.

Nous lui avons succédé dans le service de Monsieur le Professeur J. CHARPY et notre travail est la suite des recherches qu'il y a effectuées l'année dernière. Nous avons visé, tout d'abord, à compléter ses statistiques, puis à préciser certains points insuffisamment développés, c'est-à-dire :

— la répétition des injections chez le sujet sain et le sujet malade non syphilitique,

— la répétition des injections chez le syphilitique, en période primo-secondaire,

— l'étude de l'apparition de la positivité (à la première injection), chez le syphilitique ancien,

— l'étude comparée avec le test de NELSON, dans tous les cas douteux (sérologie classique négative ou dissociée, mais avec tableau clinique faisant penser à la syphilis) et, dans ce cadre particulier, l'étude systématique des Aortites.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Cette partie de notre travail ne sera qu'un résumé — le plus clair possible — de l'étude très détaillée qui en a été faite par notre prédécesseur, dans sa thèse.

Rappelons que l'historique de la question peut être divisée — un peu arbitrairement — en trois époques qui correspondent à peu près aux trois groupes d'antigènes employés dans le temps par les différents auteurs :

— 1906 à 1913, époque des antigènes d'origine humaine,

— 1913 à 1930, époque des antigènes d'origine culturale,

— 1927 à 1948, époque des antigènes d'origine animale, d'où découlent les travaux modernes (1951-1956).

A. — 1906-1913 - ANTIGÈNES D'ORIGINE HUMAINE.

(obtenus à partir de différents organes humains infestés de tréponèmes).

PRODUITS EMPLOYÉS	AUTEURS	DATE
Extrait de foie de fœtus hérédo-syphilitique.	Jadassohn (95) Meirowsky (120) Nobl (138) Ciuffo (36) Bertin et Bruyant (15)	1907 1908 1910 1910 1910
« Syphiline » ou extrait glycériné de foie riche en tréponèmes.	Nicolas, Favre, Gauthier, Charlet (136)	1910
Extrait de chancre syphilitique.	Tedeschi (171)	1908
Extrait de placenta syphilitique.	Ciuffo (36)	1907
« Pallidine » ou extrait aqueux de poumons syphilitiques.	Fischer, Klaussner (70)	1913
Extrait de divers autres organes : Plaques muqueuses. Ganglions satellites. Surrénales, etc.	Fontana (71) Neisser (128) Busson	1911 1909 1924

Mais la richesse en éléments cellulaires et la pauvreté relative en corps tréponémiques ne pouvait donner à de tels extraits une spécificité bien grande, ce qui explique le peu de résultats valables de cette première série de travaux.

Seuls NICOLAS, FABRE, GAUTHIER, (136) obtinrent, en 1910, quelques résultats encourageants avec leur « syphiline ». Ils effectuèrent une centaine d'I.D.R. et remarquèrent :

— que la réaction était constamment et fortement positive dans la syphilis tertiaire et quaternaire (16 cas),

— que la réaction était plus rarement positive dans la syphilis primo-secondaire (38 cas).

Syphilis I.....	5 cas	3 +	2 —	
Syphilis II.....	33 cas	17 +++ 5 ++	6 —	5 ±
Syphilis III.....	10 cas	10 +++		
Syphilis IV.....	6 cas	6 ++		
Héréditaire	1 cas			1 ±
	55	41	8	6

Ils écrivirent alors « nous sommes donc en droit d'espérer... une nouvelle méthode de diagnostic clinique de la syphilis, digne d'être étudiée plus complètement ».

B. — 1913-1930 - ANTIGÈNES D'ORIGINE CULTURALE

Toutes les recherches, de cette époque, furent centrées sur la culture du tréponème pâle, réussie pour la première fois en 1911, par NOGUCHI (140) qui apporta, deux ans après, les résultats d'une expérimentation portant sur 400 I.D.R. à la « Luétine ».

De son étude, il tira les conclusions suivantes :

1°) **La réaction est spécifique :** Elle est toujours négative chez le sujet sain,

2°) **Chez le syphilitique :**

— Primo-secondaire : l'I.D.R. est négative ou faiblement positive.

— chronique ou latent : l'I.D.R. est toujours positive.

— héréditaire : l'I.D.R. est pratiquement toujours positive.

— nerveux : ici les résultats sont inconstants :

environ la moitié des I.D.R. sont positives. Dans le cas particulier de la P.G. NOGUCHI émit l'hypothèse que l'I.D.R. négative signifiait une syphilis en période évolutive et que son passage à la positivité signait l'arrêt de l'évolution de la maladie.

A la suite de cette étude, de nombreux auteurs publièrent des résultats identiques ; citons :

— En France : COHEN (42) - DESNEUX (49) - JEANSELME (96) JOLTRAIN (97) - LAGAGNE (110) - MARIE et ALCOCK (117).

— Allemagne et Autriche : BAERMANN et HEINEMANN (8) BOAS (23) - CEDERKREUTZ (35) - LOWEN. STEIN (115).

— en Italie : DEFINE (45) - FAGINOLI et FISICHELLA (67) GAVINI (80).

— en Grande-Bretagne et aux U. S. A. : FOSTER (73) FOX (74) - GRADWOHL (84) - KALISKI (99) KOLMER (108).

Mais, en 1914, BURNIER (32), dans sa publication « La cuti-réaction dans la syphilis », remit tout en question :

Il avait repris les statistiques d'une trentaine d'auteurs et fini par faire siennes les conclusions de BLECHMANN - DELORT et TULASNE (21), c'est-à-dire nier toute valeur pratique à l'I.D.R. à la Luétine.

En effet, après l'engouement du début, on s'était peu à peu aperçu que :

1°) Le pourcentage de positivité chez le sujet non syphilitique ne faisait qu'augmenter avec le temps.
FOX (73) - BOAS (23) - BAERMANN (8) - JEANSELME (95) JOLTRAIN (96).
(Il faut noter d'ailleurs que NOGUCHI avait déjà signalé ce fait).

2°) Que cette positivité pouvait également se retrouver chez certains sujets traités auparavant par l'Iode ou le Brome — qu'ils soient ou non syphilitiques —.
BOAS (23) - BORBERG (26) - COLE (43) - KISSMEYER (103) KOLMER (108) - PARYZEK.

3°) que l'allergie cutanée du syphilitique pouvait être mise en évidence, non seulement avec la « Luétine » mais aussi avec d'autres substances non spécifiques telles que :

— la gélose : KOLMER (68)

— la gélatine : GUTMANN (87) - KROPATSCH - BUSSACA

— l'agar-agar : STOCKES (165)
— le sérum de cheval ; CATIA (33)
— la tuberculine : HANOUNE (90)
— le glycocholate de Na ; LOEPER (113)
— le lait de vache, etc.

En outre — fait beaucoup plus grave — les divers pourcentages de positivité chez les syphilitiques chroniques latents, héréditaires et nerveux s'abaissaient régulièrement avec les années.

On commença, alors, à parler « d'atténuation des caractères antigéniques des tréponèmes due aux repiquages successifs des souches » et certains auteurs dont ALBERSON (1) - KAST et KOLMER (101) finirent même par douter de l'authenticité des cultures tréponémiques de NOGUCHI.

Malgré cette condamnation, quelques essais de culture sur différents milieux furent encore tentés jusqu'en 1932, mais sans résultats notables.

LUETINES CULTURALES

Luétine { anaérobiose sur gelose + culture sur liquide }	NOGUCHI (139)	1911-1914
Luétine { sérum de cheval et sérum de lapin }	ARITOWSKY (3) HOELTZER (93)	1926
Luétine { bouillon peptoné + fragments de foie cuit }	REITER (150)	1926
« Spirotest »	KROO JOSEPH (98) OHYA (142)	1929 { 1932

Cette deuxième période se soldait encore par un échec complet de l'I.D.R., dû au manque de spécificité des antigènes.

Néanmoins deux faits importants semblaient se dégager :

1°) l'impossibilité d'obtenir des cultures pures et stables de Treponéma pallida : il fallait trouver l'antigène par une autre méthode.

2°) La notion d'une hypersensibilité de la peau du syphilitique vis-à-vis de substances variées non spécifiques ; phénomène nouveau qui allait faire l'objet de nombreux travaux de l'école franco-belge, et qui rentrait dans le cadre de ce que DUJARDIN (53) allait nommer « hétéro-allergie ».

HETERO-ALLERGIE dans la SYPHILIS

Nous avons vu, plus haut, que l'on pouvait mettre en évidence chez le syphilitique une hypersensibilité cutanée à diverses substances.

DUJARDIN étudia pendant dix ans ce phénomène et put déclarer :

— « l'Allergie de la syphilis, si elle est pour une part spécifique, est pour une autre part non spécifique ». (Ann. Méd. Août 1923).

— « L'Allergie est, à tout prendre, un moyen défensif mis en œuvre par l'organisme et elle peut être stimulée par des moyens non spécifiques ». (Journal Neuropsych. 1932).

Ceci l'amena, alors, à concevoir deux théories :

1°) Théorie pathogénique de l'évolution de la syphilis :

Après un stade anallergique primo-secondaire, la syphilis peut évoluer de deux façon :

— ou apparaît une *allergie*, c'est-à-dire une hypersensibilité : c'est la syphilis tertiaire,

avec { symptomatologie uniquement cutanée (lésions gommeuses)
thérapeutique efficace
pronostic favorable.

— ou la syphilis reste *anergique* :

avec { symptomatologie viscérale et surtout nerveuse (Tabis - P. G)
thérapeutique décevante
pronostic défavorable.

2°) Théorie thérapeutique :

Puisque des substances non spécifiques peuvent faire apparaître l'allergie chez les syphilitiques anergiques, pourquoi ne pas les employer à cet effet et rendre ainsi la syphilis viscérale et nerveuse curable ? (DUJARDIN - DUPREZ Ann. Médic. 1923.)

GOUGEROT et PEYRE (83) pensèrent arriver à ce résultat en employant des injections répétées de sérum de cheval. Puis

SPILLMANN - DROUET - AUBRY - MIGNARDOT ainsi que PELLNER (68) utilisèrent la malariathérapie pour obtenir l'allergisation de la P.G.

Mais cette théorie ne rencontra pas l'adhésion de tous les auteurs et de nombreux échecs furent rapportés.

BIZZOZERO et BERNUCCI (20) montrèrent, en 1928, que le sérum de cheval était infiniment moins spécifique que l'exsudat frais de chancre syphilitique qu'ils utilisaient en I.D.R.

CATIA (36), en 1929, nia aussi toute valeur à l'hémostyl. En 1930, SEZARY et COMETOU (159) démontrèrent, en employant simultanément divers antigènes (trichophytine - levurine - vaccins anti-staphylo et anti-streptococciques), que les réponses pouvaient être différentes :

positives avec un antigène,
négatives avec un autre,

donc les réactions cutanées aux substances non spécifiques ne pouvaient être que des « phénomènes contingents, indépendants de la forme évolutive de la syphilis ». (Ann. Dern. Syph. 1930).

Enfin, c'est à DEGOS (48) que l'on doit, en 1945, la mise au point définitive de cette question.

Employant, simultanément, la Luétine et l'Hémostyl, il montra que dans la syphilis cutano-muqueuse, la Luétine était positive dans 100 % des cas et l'Hémostyl seulement dans 63 %.

Dans la P.G., au contraire, la Luétine était négative, alors que l'Hémostyl donnait 40 % de réponses positives.

Il put déclarer : « Les hypersensibilités non spécifiques déterminées par la syphilis ne se superposent que superficiellement aux allergies spécifiques ».

Bien que fort séduisantes, les théories de DUJARDIN furent finalement abandonnées. L'hétéro-allergie n'avait fait que compliquer le problème, en multipliant les tests cutanés et, aboutissant à un échec complet, avait en même temps discrédité le test de la Luétine.

C. — 1927-1948. - ANTIGÈNES D'ORIGINE ANIMALE

Bien qu'un premier essai ait été tenté, en 1915, par TROSSARELLO (174), il fallut attendre 1927 pour que MULLER et BRANDT (126) préparent une « Luétine » à partir d'extraits de testicules de lapin syphilisés par différentes souches de tréponèmes. Ce « Luo-test » — préparé par l'Institut sérothérapique de VIENNE — fut employé avec succès, dès 1930, par PLANNER (124), FELLNER (68) et FESSLER (69). Aux U.S.A., KOLMER (109).

GANDY (75), AMBLER (2) et BARKER (9) eurent également de bons résultats avec une Luétine préparée par les Laboratoires Abbott, selon un procédé très voisin.

En 1941, DEGOS (47) ajouta, à ses propres travaux, les résultats de HOLLANDER (94), PLANNER, FESSLER, AMBLER et BARKER, portant sur plus de 2.000 I.D.R. à la Luétine et établit les pourcentages suivants :

— Syphilis primo-secondaire ...	0 à 25 %	d'I.D.R. positives
— Syphilis secondaire maligne .	50 %	»
— Syphilis cutanéo-muqueuse ..	77 à 100 %	»
— Syphilis aortique	10 à 50 %	»
— Syphilis héréditaire	30 à 100 %	»
— Kératites interstitielles	80 à 100 %	»
— Non syphilitiques.....	0 à 5 %	»

En 1943, ROTTMANN (153) orienta ses recherches sur la syphilis méningo-vasculaire et la syphilis latente.

Dans ce dernier cas, il eut, pour la première fois, l'idée de repeter les I.D.R. à une semaine d'intervalle, pour essayer de réactiver la sérologie (ce qu'il constata fréquemment),

Devant ces nombreux résultats concordants, il semblait que l'on avait enfin trouvé un antigène dont la spécificité — sans être absolue — paraissait du moins supérieure à celle des produits employés depuis 1907. Il fallut quand même attendre jusqu'en 1951 pour avoir une Luétine vraiment purifiée et, à peu de chose près, semblable à celle dont nous nous servons aujourd'hui.

D. — ETAT ACTUEL DE LA QUESTION.

En effet, en 1948, NELSON - EAGLE - MAGNUSSON (131 - 65 - 115) mettent au point un procédé d'obtention de suspensions concentrées et purifiées de tréponèmes pathogènes.

A partir de cette Luétine, MARSHAK et ROTHMANN (118) purent, en 1951, donner une statistique remarquable :

— Syphilis primo-secondaire	100 % de négativité
— Syphilis tertiaire	100 % de positivité
— Syphilis congénitale	90 % de positivité
— Non syphilitiques	100 % de négativité

En 1953, SIMERAY (161), dans sa thèse inspirée par GATE et THIVOLET, fit une étude de 220 I.D.R. qui donnèrent les mêmes pourcentages.

Enfin, nous nous étendrons plus longuement sur les résultats obtenus, en 1955, par notre camarade BASEILHAC (10).

De l'examen de plus de 220 I.D.R., il tira les conclusions suivantes :

1°) La Luétine est vraiment spécifique.
Elle s'est révélée constamment négative chez le sujet non syphilitique, sain (23 cas) ou atteint d'une autre affection (18 cas).

2°) Il y a discordance entre la Luétine et une protéine non spécifique : l'Hémostyl.

L'I.D.R. à l'Hémostyl s'est, en effet, souvent montrée positive chez le sujet sain (20 %) ou le syphilitique, en période primo-secondaire (20 %) alors que l'I.D.R. à la Luétine était constamment négative.

Inversement, dans les cas où la Luétine était toujours positive (syphilis primaire réinfectée — ancienne — cardio-vasculaire, cutanéomuqueuse) l'Hémostyl n'était positif que dans 20 à 60 % des cas.

3°) Il n'y pas de parallélisme nécessaire entre les réactions sérologiques classiques, le test de NELSON et l'I.D.R. à la Luétine.

(Nous nous proposons de développer ce sujet au cours de notre travail).

4°) La réaction cutanée persiste très longtemps et ne s'atténue pas avec le traitement.

BASEILHAC rapporte 7 observations de réactions fortement positives, plus de 20 ans après l'accident primaire et, ce, malgré un traitement ayant négativé depuis longtemps la sérologie et le test de Nelson.

5°) L'I.D.R. s'est révélée constamment négative dans la syphilis primaire et secondaire (58 cas).

6°) L'I.D.R. a été constamment positive dans les cas de :

— syphilis tertiaire, cutanéomuqueuse et cardio-aortique (32 cas),

— syphilis congénitale (9 cas),

— syphilis primaire réinfectée (5 cas).

7°) L'I.D.R. a donné des résultats inconstants :

— dans la syphilis nerveuse (6 cas —, 4 +),

— dans la syphilis sérologique (33 cas —, 16 +)

et on ne peut en tirer aucune valeur diagnostique.

8°) La race et le sexe n'influent aucunement sur la réaction.

9°) Des I.D.R. aux extraits de spirochètes recurrents (Borelia hispanica - souche Langeron) ont montré par rapport à la Luétine une divergence importante entre les divers pourcentages (sauf dans le cas de syphilis primo secondaire où les deux I.D.R. sont également toujours négatives) et on ne peut tirer aucune conclusion valable.

		LUETINE			HEMOSTYL		
		—	+	o/o des +	—	+	o/o des +
Syphilis I	26	26	0	0 o/o	20	4	16,5 o/o
II	32	32	0	0 o/o	29	1	3,5 o/o
III	26	0	26	100 o/o	11	15	57 o/o
Congénitale	9	0	9	100 o/o	3	4	57 o/o
Ancienne	7	0	7	100 o/o	5	1	16,5 o/o
I réinfectée	4	0	4	100 o/o			
Cardio-vasculaire	6	0	6	100 o/o	4	2	33 o/o
Nerveuse	6	2	4 dont 1 douteux	66 o/o	5	1	20 o/o
Sérologique	33	17	16	48,5 o/o	10	13	56 o/o
Sujets sains	23	23	0	0 o/o	18	5	21,5 o/o
Sujets malades non syphilitiques	18	18	0	0 o/o	14	4	21 o/o

CHAPITRE II

Technique

A. — PRÉPARATION DE L'ANTIGÈNE TRÉPONÉMIQUE "LUÉTINE".

La Luétine utilisée pour notre travail a été préparée dans les laboratoires de Parasitologie de la Faculté et le laboratoire municipal d'hygiène par Monsieur le Professeur J. RANQUE qui a amélioré le procédé mis au point en 1948 par NELSON (131) EAGLE et MAGNUSON et déja remanié en 1953 par THIVOLET (79).

Prélèvement :

Par l'inoculation d'une souche pathogène de Tréponéma pallida (souche NICOLS) on crée une orchite chez le lapin. Quelques jours après on prélève aseptiquement les testicules que l'on déchiquète.

Extraction :

On place ce broyat dans un récipient stérile (contenant 15 cc de sérum physiologique pour deux testis) sur l'agitateur de KAHN pendant une heure, ce qui permet la diffusion des tréponèmes dans le milieu liquide.

On décante et on obtient alors une émulsion brute contenant une centaine de tréponèmes par champ à l'ultra microscope.

Deux autres réextractions sont effectuées de la même façon pour épuiser totalement le broyat et donnent environ cinquante tréponèmes par champ.

1re Centrifugation :

A pour but l'élimination des gros débris tissulaires et des hématies (10 minutes à 3.000 t/mn.).

Décantation :

Après formolisation à 1/200 on laisse 24 heures en glacière à la température de + 4°.

2me Centrifugation :

Pour éliminer les dernières impuretés :

— une ultracentrifugation à 10.000 t/min. pendant 30 minutes.

Remise en suspension :

Le culot de centrifugation est alors dilué simplement par un jet de sérum physiologique très fin (pipette Pasteur).

Environ 10 cc de sérum physiologique formolé à 1 pour 1000.

Produit final :

A l'ultramicroscope l'émulsion contient de 60 à 100 tréponèmes non lysés par champ, On conserve au réfrigérateur à + 4° (ou mieux au "Freezer" à — 20°) en ampoules ou tubes de quelques doses.

B. — PRÉPARATION DE L'ANTIGÊNE SPIROCHETIEN DE BORRELIA HISPANICA (Souche LANGERON).

Cet antigène a été également préparé par Monsieur le Professeur J. RANQUE, selon une technique encore inédite.

On prélève aseptiquement, par ponction cardiaque, 10 à 12 cc de sang d'un cobaye richement infesté par Borrelia Hispanica. Ce sang est agité dans un récipient stérile contenant des perles de verre. On agite pendant 5 minutes pour défibriner le sang qui est ensuite additionné de sérum physiologique jusqu'à dilution finale de 6 pour 100.

On centrifuge alors pendant 10 minutes à 1.500 t/min. On recueille la suspension rose-clair qui surnage et qui contient alors 4 à 5 spirochètes par champ. (microscope STASSNIE - oculaire 6 - objectif 5).

On tue les spirochètes par du sérum formolé jusqu'à obtenir une concentration finale de 1 pour 200 et on laisse reposer 1/2 heure.

On centrifuge pendant 40 minutes à 10 000 t/min. en position inclinée (20 cc d'émulsion primitive par tube). On recueille le culot qui ne contient que des spirochètes et on le reprend par 5 cc de sérum physiologique.

L'émulsion finale est conservée par du formol à une concentration finale de 1 pour 1.000 et mise en glacière. Elle contient moins de corps spirochètiens (40 par champ environ), mais la taille plus importante des Borrelia lui donne une richesse en corps antigéniques semblable à celle de la Luétine.

C. — TECHNIQUE DE L'INTRADERMO-RÉACTION.

Après asepsie soigneuse, nous avons injecté dans la région deltoïdienne :

— 2/10 de cc de Luétine,

— 2/10 de cc de sérum physiologique formolé à 1 °/₀₀ (qui sert de témoin, de contrôle.)

— 2/10 de cc d'extrait de Borrelia Hispanica (pour une recherche de l'allergie croisée).

Nous nous sommes efforcés d'obtenir des résultats valables et comparables en respectant les points suivants :

— Injection strictement intradermique : nous nous basons sur l'obtention d'une papule blanche présentant le phénomène de la "peau d'orange" (persiste 10 min. environ).

— Injection de la même quantité ; la seringue à Insuline avec ses graduations précises nous a paru la meilleure.

— Injection la plus aseptique possible (stérilisation du matériel au Poupinel et de la peau à l'éther, comme pour le test de NELSON.

En outre, nous avons évité l'injection de bulles d'air et - dans le cas de stérilisation du matériel en cours de séance - rejeté l'eau en excès dans l'aiguille et la seringue pour ne pas diluer la Luétine, donc diminuer sa concentration en antigènes tréponémiques.

Nous recommandons en outre de fractionner la Luétine en petits tubes d'une dizaine de doses (un peu plus de 2 cc) qu'on ne sortira du frigidaire qu'au fur et à mesure des besoins ; La Luétine en effet supporte mal les congélations et décongélations successives et risque de se polluer rapidement.

D. — LA RÉACTION CUTANÉE - SON ÉVOLUTION DANS LE TEMPS.

Elle est variable selon les individus et dans le temps.

La réaction est dite négative :

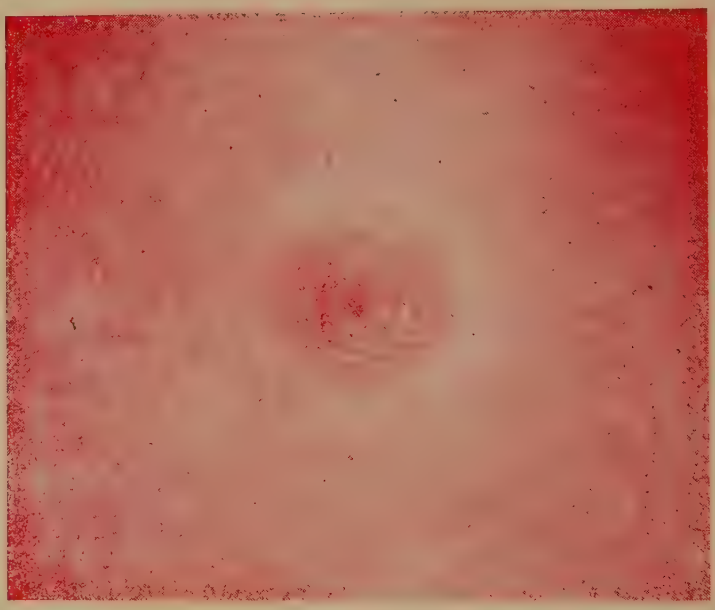
— si rien ne se produit à l'endroit de l'injection : dès le lendemain ou le surlendemain, tout a disparu.

— si apparaît en 1 ou 2 jours un érythème non infiltré disparaissant rapidement (au troisième jour le plus souvent, mais parfois au cinquième ou sixième jour) et ayant totalement disparu en 7, 8 jours.

Cette fausse réaction positive laisse souvent une pigmentation ardoisée déjà signalée par NOGUSHI en 1913.

La réaction est dite positive :

— Si l'érythème apparu ne disparaît pas au quatrième jour mais persiste au contraire plus de 7 jours, s'infiltre et peut même donner une papule évoluant vers la vésiculation ou vers la nécrose. Les différents degrés de positivité ont été notés suivant l'échelle qu'utilisa BASEILHAC et qui est celle de DEGOS (46) (voir figures).



IDR à la Luétine (+++) au 12e jour

La lecture de l'I. D. R. se fera donc théoriquement :

— au 4^{me} jour ; pour éliminer les réactions négatives,

— au 8^{me} jour : pour éliminer les réactions faussement positives des 4^{e}, 5^{e} ou 6^{e} jours,

pour dépister les réactions positives qui sont les seules à persister plus d'une semaine (parfois même 2 à 3 semaines dans les réactions fortement positives : +++ ou ++++).

En pratique, nous nous sommes le plus souvent contenté de la lecture au 8^{e} jour, ceci pour éviter au malade un déplacement supplémentaire.

Echelle des Notations

++++ Papule infiltrée de 20 mm, de diamètre avec aréole et vésiculation,

+++ Papule nettement infiltrée de 10 mm. de diamètre avec aréole.

++ Papule infiltrée de 5 à 10 mm. de diamètre sans aréole,

+ Petite papule légèrement infiltrée de 3 à 5 mm. de diamètre.

+ Simple érythème sans infiltration. Ne sera considéré comme positif que s'il persiste au moins 8 jours. (voir page 40).

Interprétation :

Elle n'est pas toujours facile, surtout pour les réactions faiblement positives (+).

Ne devront être considérées comme positives que les réactions à type d'érythème, infiltré ou non, à condition :

— qu'il persiste au moins 8 jours,

— que l'I.D.R.-témoin soit strictement négative. Ce dernier point est capital : Le sujet sera éliminé des statistiques s'il présente une I. D. R.-témoin et une I. D. R. à la Luétine simultanément positives.

Remarque :

La réaction ne retentit jamais sur l'état général. Tout au plus note t'on chez quelques sujets un léger prurit persistant 2 à 3 jours. Une seule malade à souffert d'une vive démangeaison apparue au troisième jour, disparue au septième jour, mais ayant entraîné des lésions de grattage (non avouées). Nous avons porté un diagnostic de positivité + +. Ayant revu la malade 12 heures après la première lecture, nous avons constaté la disparition totale de la réaction qui aurait dû normalement persister au moins 12 à 15 jours. Cette disparition et l'interrogatoire nous ont alors permis d'éliminer cette fausse positivité.

CHAPITRE III

Résultats Cliniques

Plan d'ensemble de l'expérimentation :

Le but principal de notre tavail était de compléter les recherches de BASEILHAC sur les réponses des intradermo-réactions à la Luétine dans la syphilis, à toutes ses périodes, et par comparaison chez des témoins indemnes de syphilis.

Dans sa thèse, BASEILHAC, sur la suggestion du Pr. CHARPY avait été amené, chez des malades qui présentaient une réaction à la Luétine négative, à refaire strictement au même endroit une nouvelle intradermo-réaction deux mois plus tard, et il avait observé qu'il obtenait ainsi des réponses positives.

Il en déduisait (page 44) que ce fait constituait un grand inconvénient de la méthode, car on devait s'assurer, avant toute réaction à la Luétine, que le sujet n'en avait pas reçu auparavant «sous peine, disait-il, d'obtenir des résultats erronés». Et BASEILHAC ajoutait : «sur le plan théorique, cette observation offre également un certain intérêt : nous avons créé, par une seule injection intradermique de Luétine, une sensibilisation de la peau du syphilitique anergique».

Sous cette forme, les conclusions de BASEILHAC sont apparues au Pr. CHARPY comme fausses, ou tout au moins comme susceptibles de prêter à erreur. En effet, le point important était de savoir si les réactions à la Luétine, primitivement négatives, ne devenaient positives, par une deuxième injection, que chez les seuls syphilitiques. S'il en était bien ainsi, on ne pouvait pas dire qu'on avait crée une sensibilisation, mais plus vraisemblablement qu'on avait démasqué une sensibilisation préexistante, et jusque là occulte.

D'autre part, le fait, s'il était vérifié, ne constituait pas un « inconvénient de la méthode » et ne devait pas « conduire à des résultats erronés». Bien au contraire, la constatation d'une réaction négative à la Luétine chez un syphilitique certain, comme c'est la règle à la période primo-secondaire, devait amener à refaire une deuxième épreuve au même endroit. Ainsi, peut-être serait-il possible de montrer que la réaction à la Luétine, dont la spécificité est ad-

mise par tous les auteurs, peut s'extérioriser à toutes les périodes de la syphilis, ce qui lui donnerait une valeur diagnostique tout à fait remarquable.

Cette hypothèse, fort séduisante, s'appuyait, selon le Pr. CHARPY, sur les arguments suivants :

1°) La réaction à la Luétine est analogue à la réaction tuberculinique. Elle donne des réponses retardées, apparaissant en 16 à 48 heures, et de type inflammatoire durable. Elle témoigne d'une allergie tissulaire, qui ne s'accompagne pas d'anticorps humoraux.

On oppose, depuis ZINZER, aux allergies retardées de type tuberculinique, les allergies à réponses précoces, de type cedemateux, urticarien, fugaces, qui apparaissent en 10 à 15 minutes et s'accompagnent d'anticorps humoraux.

Toutes les allergies de la clinique humaine se ramènent à l'un de ces deux types principaux, qui ne peuvent se transformer l'un dans l'autre, mais qui peuvent coexister chez le même sujet. En cas de coexistence, chez le même sujet, d'une allergie précoce et d'une allergie retardée, il semble, d'après de nombreux exemples, que les deux modalités réactionnelles s'influencent mutuellement et que l'une puisse masquer l'autre. (Pr. CHARPY).

2°) Dans des travaux, en partie inédits, en cours de publication, CHARPY, BERTE, ODDOZE et BONNIOL ont pu créer de façon régulière par contact percutané et dans certaines conditions, des allergies de type retardé, avec des allergènes les plus divers, y compris la tuberculine. Ils ont montré qu'il n'y avait aucune différence essentielle entre les allergies de contact, qui se traduisent expérimentalement et cliniquement par des eczémas, et les allergies inflammatoires de type tuberculinique. Ces travaux aboutissent à la conclusion que la condition nécessaire et suffisante à la création d'une allergie retardée est la présence simultanée au sein d'un tissu quelconque ou à la surface de la peau :

a) d'un allergène étranger à l'organisme.

b) de protéines tissulaires libérées, mais non dénaturées.

L'accouplement de ces deux éléments donne naissance à un antigène mixte complet, qui suscite la formation d'anticorps à évolution tissulaire. Cette condition est réalisée :

— dans les applications percutanées d'allergènes, en véhicule pénétrant, sur une peau préalablement altérée légèrement, et dont les protéines ont été, de ce fait, libérées ;

— dans les applications percutanées d'allergènes, sur peau normale, si les allergènes sont, à la concentration utilisée, cyto-toxiques, et libèrent ainsi des protéines tissulaires ;

— beaucoup plus rarement, à la suite d'injections parentérales de solutions retard d'allergènes, cyto-toxiques à la concentration utilisée ;

— enfin dans les foyers infectieux, par exemple foyer de primo-infection tuberculeuse, où se trouvent réunis des allergènes d'origine microbienne et des protéines dues à la lyse tissulaire au sein du foyer.

3°) Le délai d'apparition d'une allergie retardée à partir du moment de la constitution de l'antigène mixte est variable. Il d'autant plus court que le matériel antigénique est plus abondant. Ce délai est en moyenne de 3 à 30 jours.

Dans les expériences de CHARPY et ODDOZE, l'allergie apparaissait de 6 à 15 jours après les premiers contacts.

Dans le complexe primaire tuberculeux, d'après DEBRE et JACQUET, l'allergie apparaît, en trois jours si l'inoculation a été faite avec 1 milligramme de B.K., en 28 jours si elle a été faite avec 0,00001 milligramme de B.K.

Il est surprenant que la syphilis qui, comme la tuberculose, commence par un complexe primaire (chancre + ganglion satellite) ne s'accompagne pas d'une allergie à la luétine dans les mêmes délais. Celle-ci est apparemment absente aux périodes primaire et secondaire ; elle n'apparaît classiquement qu'à la période tertiaire, c'est-à-dire après plusieurs années.

Pourquoi cela ? On peut faire l'hypothèse (CHARPY) que l'allergie à la Luétine se constituerait bien dans les délais classiques, mais n'apparaîtrait pas, masquée qu'elle serait par le développement de la septicémie syphilitique, qui est, obligatoirement, précoce, importante, et qui s'accompagne du développement d'anticorps humoraux en grandes quantités, décelables par la sérologie, c'est-à-dire d'une allergie de type précoce.

En faveur de cette hypothèse, on peut noter que la tuberculose, qui est essentiellement une maladie focale et tissulaire, ce qui se traduit par la défaillance habituelle des réactions sérologiques appliquées à ce domaine, peut néanmoins présenter parfois des phases septicémiques (granulie, méningite). Or, on constate classiquement, alors, un fléchissement, et même une anergie totale des réactions tuberculiniques : comme si la septicémie masquait l'allergie tuberculinique préexistante, qui pourra spontanément ensuite se démasquer.

4°) Si l'hypothèse ci-dessus s'avère vraie, on pourrait démasquer l'allergie à la Luétine, par l'artifice d'une réaction homéotopique, Sous ce nom on désigne un phénomène qui a été étudié il y a fort longtemps, par CALMETTE et par VON PIRQUET, à savoir :

a) chez un sujet tuberculeux, une ophtalmo-réaction, douteuse ou négative à la tuberculine, devient positive, ou s'étend à l'autre œil, si l'on répète l'instillation quelques jours plus tard. On n'obtient rien de tel chez le sujet sain.

b) de même, si une intradermo-réaction à la tuberculine est trouvée négative ou douteuse, chez un sujet sûrement tuberculeux, une deuxième intradermo-réaction, pratiquée quelques jours plus tard à la place exacte de la première, donne une réponse positive, très intense, plus précoce que normalement, presque soudaine, mais qui n'en est pas moins durable.

En somme l'homéotopique permettrait de révéler une allergie masquée pour une cause ou pour une autre.

Telles sont les hypothèses qui ont inspiré ce travail.

Nous avons donc étudié, dans les deux premiers et plus importants paragraphes de ce chapitre, la répétition des I D R. à la Luétine :

— chez les sujets indemnes de syphilis, qu'il s'agisse de sujets sains ou de malades porteurs d'affections non spécifiques.

— chez les syphilitiques dépistés au stade primaire ou secondaire de leur tréponématose.

Dans un troisième paragraphe, nous avons apporté de nouveaux éléments à l'étude statistique des réponses à l'intradermo-réaction à la Luétine chez des sujets atteints de syphilis tertiaire, cutanéo-muqueuse, viscérale et nerveuse.

Dans un quatrième paragraphe, nous nous sommes particulièrement attaché à l'étude des syphilis sérologiques «pures», c'est-à-dire sans contexte clinique ni commémoratifs. Nous avons, à ce sujet, signalé l'intérêt des réponses au test à la Luétine pour leur différenciation en syphilis d'infestation relativement récente et en syphilis d'infestation plus ancienne.

Nous avons ajouté à ce paragraphe l'étude du cas très spécial des sérologies faiblement positives ou dissociées, que l'on trouve parfois chez la femme enceinte.

Nous avons abordé, dans un cinquième paragraphe, l'étude de la syphilis en pathologie obstétricale et infantile. Nous avons noté l'intérêt des réponse du test à la Luétine pour le diagnostic de la

syphilis congénitale, lorsque les signes cliniques font suspecter l'existence de cette affection ou lorsque des commémoratifs de syphilis familiale sont connus.

Nous avons exposé, dans un dernier paragraphe, les résultats de la recherche d'une possible allergie «croisée» avec des extraits de spirochètes récurrents (Borrelia Hispanica).

Enfin nous avons réuni dans un tableau tous les résultats du test à la Luétine aux divers stades évolutifs de la syphilis.

I. — L'IDR. A LA LUETINE CHEZ LES SUJETS INDEMNES DE SYPHILIS.

1°) Chez 26 personnes, dont 11 sujets sains et 15 malades divers (6 eczémas, 1 Duhring-Brocq, 2 dermites, 4 plaies variqueuses, 2 malades d'Urologie)

— une première IDR. s'est montrée négative (100 % des cas)

— une deuxième IDR., relaite sur 23 d'entre eux, s'est encore montrée négative.

2°) Nous avons ajouté à ce groupe 24 observations de cardiaques, de malades porteurs d'affections oto-rhino-laryngologiques, ophtalmologiques, de femmes enceintes et d'enfants, adressés à la consultation du dispensaire antivénérien pour y être étudiés par les nouvelles méthodes de dépistage biologique de la syphilis.

Ces sujets avaient déjà :

— une ou plusieurs sérologies classiques négatives

— et un test de Nelson négatif.

La réponse de l'IDR. à la Luétine fut également négative, confirmant ainsi que ces malades n'avaient jamais été atteints de syphilis.

Sept d'entre eux on pu être testés une seconde fois : ils se sont montrés, tous les sept, négatifs à ce deuxième « luotest ».

En résumé :

50 sujets indemnes de syphilis, testés à la Luétine, ont tous été négatifs à la première IDR.

30 d'entre eux ont été testés à nouveau et ont encore donné 100 % de réponses négatives à la deuxième IDR.

Nous vérifions ainsi ce qu'avaient déjà démontré les auteurs précédents, c'est-à-dire la spécificité absolue de la Luétine. Mai-

nos expériences de répétition des tests nous paraissent apporter une notion nouvelle, d'une très grande importance :

« Les injections successives de Luétine, chez l'individu non syphilitique, n'entrainent pas la positivation des réponses, comme pouvait en laisser douter la thèse de BASEILHAC.

II. — L'IDR. CHEZ LES SYPHILITIQUES PRIMAIRES ET SECONDAIRES.

1° Au cours de l'année 1956, nous avons pu suivre l'évolution d'un certain nombre de syphilis primo-secondaires. Le groupe de ces malades comprenait 25 sujets.

Les IDR. ont été pratiquées dans un laps de temps n'excédant pas un an depuis la date de contamination. Les résultats des IDR. ont été d'une homogénéité parfaite : 23 malades ont donné une réponse négative à une première injection de Luétine, ce qui vient confirmer ce qu'on savait déja, c'est-à dire la négativité des syphilis récentes à l'IDR. à la Luétine.

Mais parmi ces 23 malades nous avons pu en rependre 16 et les tester une deuxième fois en pratiquant, à la place exacte de la première injection, une deuxième IDR., en moyenne 1 mois après : **les 16 malades testés dans ces conditions ont tous donné une réponse positive.**

Ce phénomène rentre dans ce qui a été décrit comme la réaction «homéotopique» par l'école Pastorienne et dont nous avons rappelé ci-dessus, en détail, les modalités. Il est très important de mettre en évidence que la répétition de l'injection d'un matériel tréponémique chez l'individu syphilitique, dans la période qu'on pourrait appeler classiquement «pré-allergique», révèle l'existence d'une «allergie masquée», et ce dans 100 % des cas (16 malades sur 16).

Rappelons une fois de plus que chez les individus normaux, comme nous l'avons vérifié bien des fois, la répétition des injections de Luétine n'amène jamais la positivation de celles-ci, et que le phénomène que nous avons mis en évidence est un témoin absolu de spécificité.

Réciproquement, la positvation à quelques semaines d'intervalle de l'IDR. à la Luétine, doit permettre de faire un diagnostic de syphilis d'acquisition récente en l'absence de toute notion amamnestique.

Voici deux observations significatives à cet égard, dans lesquelles l'évolution des réponses des tests biologiques per-

met d'estimer avec une certaine approximation la date de l'infestation.

Mlle AD... est adressée au Dispensaire pour une sérologie fortement positive découverte à l'occasion d'une visite prénuptiale en Juin 1956.

La première IDR. à la Luétine pratiquée en Juin est négative.

Une deuxième IDR. est positive en Juillet.

Dans la période qui sépare ces deux résultats la malade reçut un traitement antisyphilitique et nous avons assisté à la chute rapide de la sérologie classique, ce qui venait confirmer l'hypothèse d'une syphilis d'acquisition récente. Nous avons repris l'interrogatoire qui, une première fois, n'avait apporté aucun élément intéressant. et nous sommes parvenus à obtenir l'aveu d'une « écorchure » du vagin, survenue après un rapport avec un navigateur au début de l'année 1956. Ce navigateur était, lui-même, porteur, à cette époque, d'une maladie vénérienne.

Dans cette observation, la positivité de la deuxième IDR. à la Luétine, a la valeur d'une réponse homéotopique.

L'observation n° 17,978 est à peu près identique.

En octobre 1956 on découvre, à l'occasion d'nne visite de dépistage systématique, une sérologie fortement positive chez le dénommé TAOUR...

La première injection de Luétine, pratiquée en octobre, est négative.

Une deuxième injection, au mois de novembre, est positive.

Parallélement, l'évolution de la sérologie s'est faite dans le sens suivant :

En octobre : BW +++ Ka +++ K1 512 Vernes 72.

En novembre ; ++ + 64 30

Cette tendance à la négativation rapide nous fait penser égaégalement qu'il s'agit d'une syphilis d'acquisition récente, et que la positivité de la deuxième IDR. a la signification d'une réaction homéotopique.

2°) L'IDR. chez les anciens syphilitiques traités dès le stade primo-secondaire.

Ce groupe de 20 malades est formé d'individus dont nous possédons les carnets de traitement et dont la contamination remonte à des dates variables, allant de 1 à 10 ou 20 ans.

Le caractère commun de tous ces malades est d'avoir été dépistés dès le stade primaire ou secondaire, et traités avec les moyens thérapeutiques contemporains de leur infestation. Les traitements ont été suivis, dans l'ensemble, assez régulièrement, avec quelques exceptions cependant, comme dans toute clientèle de Dispensaire.

Les IDR. à la Luétine ont été pratiquées en 1956.

Les réponses obtenues dans ce lot de malades, ne sont pas toutes de même sens. Les malades se répartissent en deux groupes :

8 ont été positifs à la première injection

12 ont été trouvés négatifs.

Ayant pu récupérer 9 de ces malades, qui s'étaient montrés négatifs à la première injection de Luétine, nous les avons testés à nouveau, 1 mois après : **ces 9 malades se sont montrés positifs à la deuxième injection.**

On peut donc, d'une façon générale et quelque peu révolutionnaire, estimer que les malades atteints anciennement de syphilis primaire et secondaire, traités, négativés, et, très probablement guéris, présentent une allergie à la Luétine. Dans la plupart des cas, **cette allergie est masquée,** et demande, pour être mise en évidence, l'artifice de la réaction homéotopique (12 malades sur 20). Dans un petit nombre de cas (8 malades sur 20), cette allergie est révélée dès la première injection de Luétine. Nous n'avons pu, à la lecture des observations, découvrir un élément clinique, sérologique ou évolutif qui permette d'expliquer comparativement cette positivité d'emblée.

3°) Cas des « réinfections », après syphilis primo-secondaire traitée

10 malades entrent dans ce groupe, et sont tous les 10 positifs, à des degrés divers, dès la première injection de Luétine.

Nous trouvons, ici, un certain parallélisme entre les réponses de la sérologie classique et celles de la Luétine

— 5 malades sur 10 sont faiblement positifs à l'IDR. ; ce sont des malades dont la sérologie classique actuelle est négative, et s'est négativée très rapidement après le traitement de la réinfection.

— 5 sujets ont présenté des réactions plus intenses à la Luétine ; ce sont des malades dont la courbe sérologique de réinfec-

tion s'est réduite dans des délais de 6 mois à 1 an ou dont la sérologie s'est révélée irréductible.

En résumé :

Sur les 53 malades testés :

— 35 ont donné des réponses négatives à une première injection intra-dermique de Luétine. Il s'agit de malades testés au moment même de leur accident primo-secondaire et pour une autre part de malades dépistés et soignés dès la période primo-secondaire et testés quelques années après. Ceci vient confirmer, en partie, les conclusions des auteurs qui ont admis la négativité de l'épreuve à la Luétine à la période primo-secondaire de la maladie.

Mais, tous ces malades, sans exception, ont été trouvés positifs à l'occasion d'une deuxième IDR., pratiquée quelques semaines après. On peut donc parler, chez ces malades, de **positivité masquée** plus que de négativité et ceci est d'un grand intérêt pour l'étude générale des phénomènes d'allergie.

— 18 malades ont donné des réponses positives, dès la première injection de Luétine :

8 étaient des anciens syphilitiques traités dès le stade primo-secondaire et s'opposent, par leur positivité d'emblée, aux 12 malades testés dans des conditions identiques et qui avaient été négatifs d'emblée à la première injection. Nous ne savons pas, vu l'état actuel des choses, expliquer cette différence de réactivité.

10 autres étaient des syphilis primo-secondaires de réinfection survenues chez des malades qui avaient déjà fait des accidents primo-secondaires et en avaient guéri. Des constatations identiques avaient été faites par tous les auteurs, et BASEILHAC en particulier signalait 100 % de positivité au cours des réinfections.

On peut logiquement admettre que l'apport du matériel antigénique réalisé par la réinfection remplit un rôle identique à celui de la première injection de Luétine dans nos réactions homéotopiques.

III. — L'IDR. DANS LES CAS DE SYPHILIS TERTIAIRE

Rappelons, tout d'abord, que la majorité des auteurs s'accorde à déclarer que, dans les cas de syphilis tertiaire, l'IDR. à la Luétine est constamment et fortement positive.

Il est difficile, à l'heure actuelle, de trouver des malades atteints de syphilis cutanéo-muqueuse non traitée.

Nous n'en avons trouvé que deux cas pendant la durée de notre travail.

Observation n° 17.884 : BELL....

Ce malade vient en consultation au Dispensaire en février 1956, pour un effondrement de la cloison nasale, ayant débuté il y a environ trois ans. Il n'avoue aucun antécédent vénérien. Une sérologie pratiquée dans le service, en février, se révèle très douteuse.

On pratique alors un test de Nelson qui se montre très positif (91 %) ainsi qu'une intradermo-réaction à la Luétine qui est, elle aussi, très nettement positive (+++).

Observation n° 8051 : BART.....

En avril 1932, on dépiste chez ce malade, une syphilis tertiaire des os propres du nez. Le sujet déclare, à ce moment, avoir eu, 14 ans auparavant, un chancre.

On soigne énergiquement le malade et sa sérologie fortement positive en avril, se négative en moins d'un an. Elle est toujours restée négative depuis.

Une IDR. à la Luétine a été pratiquée en novembre 1956 : elle a été très fortement positive (++++).

Cette observation est intéressante, à plus d'un titre. Elle confirme ce qui avait frappé la majorité des auteurs, c'est-à-dire la persistance des réponses cutanées à la Luétine longtemps après — ici 24 ans après — alors que le malade a été traité efficacement et que sa sérologie s'est depuis longtemps négativée. Elle vérifie, avec l'observation précédente, la très forte positivité de la Luétine dans les syphilis tertiaires cutanéo-muqueuses, fait signalé également par tous les auteurs.

L'intérêt de l'intradermo-réaction à la Luétine s'attache à la négativité de ses réponses chez des malades qui sont suspects de présenter des lésions syphilitiques tertiaires. Nous savons déjà que la négativité, dans de telles conditions, de la sérologie classique et du test de Nelson, est un argument de valeur contre l'hypothèse de l'étiologie syphilitique de la lésion en cours d'étude. Mais, la négativité de ces épreuves ne peut être considérée comme un critère absolu, surtout à la lumière des notions allergologiques que nous avons exposé dans l'introduction. C'était d'ailleurs une notion bien établie, pour les syphiligraphes classiques, qu'une lésion de syphilis tertiaire pouvait évoluer en l'absence de positivité du test de Nelson. Le test de Nelson est cependant infiniment plus sensible et le plus souvent positif, dans ces cas-là.

Une observation, publiée dans la thèse de BASEILHAC, nous a vivement impressionné ; il s'agit de l'observation n° 17.749 :

M. B. M..., est envoyé par le service d'O.R.L. de l'Hôtel-Dieu, pour une perforation du voile du palais ayant tous les caractères d'une lésion syphilitique tertiaire.

Les séréologies, pratiquées dans le service, se sont montrées à plusieurs reprises négatives (sauf un Kline + une fois et un Kahn douteux).

On fait, à ce malade, un test de Nelson : il est négatif (7%). Une intradermo réaction à la Luétine est, par contre, fortement positive (+) alors que le témoin est strictement négatif. On met le sujet au traitement spécifique.

Nous ajouterons l'observation suivante :

EST... 17 ans.

On note, dès l'âge de 3 ans, des lésions nodulaires groupées en éléments circinés qui évoluent vers l'ulcération et la cicatrice indélébile. Au début, la face est essentiellement intéressée, puis les membres supérieurs et inférieurs qui portent des lésions dermatologiques étendues, formées de nodules en évolution et de croûtes sur des placards cutanés cicatriciels et circinés ; l'aspect est fortement syphiloïde. Une réaction de Meinicke est, isolément, douteuse.

Le test de Nelson est négatif (12 %).

On pratique une IDR. à la Luétine qui se montre très fortement positive (++++) alors que le témoin est strictement négatif.

Evidemment on ne peut pas admettre, sans discussion, le diagnostic de syphilis congénitale tardive, en présence de ce cas. Cependant l'aspect des lésions et l'absence d'un autre étiologie possible sont des arguments en faveur de la spécificité, que vient étayer la découverte d'une IDR. positive, et fortement positive, à la Luétine. Nous n'avons jamais obtenu, rappelons le ici, de positivité à la Luétine chez les malade indemnes de syphilis. Le «Luo-Test» apporte dans cette observation la notion formelle d'une infestation tréponémique antérieure.

L'IDR. à la Luétine pourrait donc être le seul témoin biologique de l'existence de la syphilis dans certaines formes localisées de type tertiaire où l'allergie tissulaire retardée, très forte, se dissocierait de l'allergie humorale pour persister isolément.

Du point de vue pratique les **réponses négatives** de l'IDR. à la Luétine présentent une valeur d'élimination considérable lorsqu'un diagnostic de syphilis tertiaire est en doute.

Nous citerons à ce sujet l'observation 10.941 :

BAL'D... envoyée au Dispensaire en Juillet 1956 pour test de Nelson. La malade avait présenté en 1936 des lésions cutanés de la jambe étiquetées alors «syphilis tertiaire cutanée certaine».

De 1935 à 1937, la malade présente de nombreuses sérologies (8 ou 9) entièrement négatives.

En 1956, la sérologie pratiquée dans le service est toujours négative. On fait alors, en Juillet, un test de Nelson qui est négatif (9 %).

Une Luétine, faite à la même époque, est également négative. On élimine alors rétrospectivement le diagnostic de syphilis tertiaire cutanée.

On peut même envisager d'augmenter la sensibilité du «Luotest» en réalisant la réaction homéotopique pour arriver à la formule suivante :

« Tout malade négatif à une injection de Luétine et également négatif à une nouvelle injection pratiquée 15 jours après est indemne de syphilis cutanéo-muqueuse » ; en donnant à cette formule une valeur absolue.

2°) **Syphilis viscérale.**

Nous avons eu à étudier essentiellement des malades porteurs d'aortites, suspectes d'être d'origine syphilitique, sans que la preuve biologique de la spécilité ait été donnée par les épreuves de sérologie classique, du moins pour la plupart des cas.

Ces malades sont en provenance de la Chaire de Cardiologie expérimentale du Pr. JOUVE, et ont été sélectionnés cliniquement et radiologiquement d'après des critères assez sévères. En particulier sont éliminés de ce groupe les aortites athéromateuses, rhumatismales, les rétrécissements aortiques...etc. (voir à ce sujet l'article de JOUVE, RANQUE, TRAMIER et ALBOUY. Semaine des Hôpitaux-1955 - N° 59, page 3087).

Nombre de cas	Sérologie classique	NELSON	LUÉTINE No 1	LUÉTINE No 2
3	+++	> 50 %	+++	
15 (11)	—	< 20 %	—	
15 (4)	—	< 20 %	—	—
2	—	< 20 %	+	

A la lecture de ce tableau on peut voir une première catégorie de malades positifs à toutes les réactions : Sérologie classique, test de Nelson et IDR. à la Luétine. Ces éléments biologiques rapportés au contexte clinique, déjà très suggestif par lui même, permettent d'assurer le diagnostic d'aortite syphilitique. Le petit nombre de ces malades par rapport au groupe suivant ne doit pas surprendre car les sujets porteurs d'aortite qui faisaient la preuve de leur spécificité par la positivité des réactions courantes, ne nous étaient pas, en principe, adressés pour complément d'enquête.

Le groupe suivant est infiniment plus intéressant car il apporte, à notre sens, la preuve que des lésions aortiques, ayant tous les caractères cliniques et radiologiques qu'on juge nécessaires pour établir un diagnostic de syphilis aortique, peuvent ne rien devoir à la spécificité. On ne pouvait en effet concevoir que des lésions du type tertiaire puissent évoluer pendant des mois ou des années sans créer une allergie de type tissulaire. Notons encore que chez 4 malades de ce groupe la réponse de la réaction homéotopique fut négative.

Il reste deux cas chez lequels les résultats des tests furent dissociés à l'actif du test à la Luétine **faiblement positif.** Ces deux sujets étaient d'anciens syphilitiques certains, comme pouvait en témoigner l'existence d'une sérologie autrefois positive. Ils avaient été traités et étaient devenus négatifs aux épreuves de sérologie courante au test de Nelson. Dans de telles conditions que peut-on penser de la nature étiologique de la lésion aortique ?

L'interprétation de ces cas est certainement délicate : ces malades, anciens syphilitiques connus, pourraient être porteurs de lésions cardio-vasculaires spécifiques. Mais certains arguments viennent refuter cette hypothèse. Ce sont essentiellement la négativité du test du Nelson apparue à la suite du traitement. On sait la sensibilité de ce test et la grande inertie de ses réponses ; une thérapeutique dont l'efficacité a été suffisante pour négativer toutes les épreuves sérologiques, y compris le test de Nelson, doit prévenir l'individu contre le risque d'une localisation aortique. Il est très probable que nos deux malades étaient porteurs d'aortites non spécifiques évoluant chez d'anciens syphilitiques.

On voit donc les difficultés que soulève l'interprétation des réactions positives isolées à la Luétine. Cette positivité isolée ne peut être considérée comme l'indice d'une évolutivité, ni comme la vérification de la nature étiologique d'une lésion. C'est simplement la marque d'une infestation tréponémique qui a une valeur équivalente à celle de commémoratifs précis de syphilis. A partir de ce point, la discussion reprend ses droits et doit tenir compte de tous les éléments de diagnostic.

3°) **Syphilis nerveuse.**

Notre étude n'a pas porté spécialement sur la recherche des réponses à la Luétine dans la syphilis nerveuse, et sur ce point nous ne pouvons apporter des éléments comparables à ce que nous avons pu réunir au chapitre des aortites,

Ce travail reste à entreprendre sur une échelle plus vaste, puisque BASEILHAC dans sa thèse n'en rapporte que 6 cas, SIMERAY une vingtaine, et nous même que 6.

L'étude de la syphilis nerveuse par la luétine est, au départ, décevante puisque SEZARY et COMETOU, en 1930, ne relevaient que 60 % de réactions positives dans le Tabès et 30 % dans la Paralysie Générale ; DEGOS avait enregistré seulement 50 % de positivité dans la syphilis nerveuse ; et avec les nouveaux antigènes, dont la valeur est certainement bien plus grande, BASEILHAC ne découvrait que 66 % de positivité.

L'important pourcentage de négativité dans le Tabès et la Paralysie Générale faisait invoquer par DUJARDIN l'existence d'une « anergie » à cette période de la syphilis. Tous ces faits devraient être repris en ne tenant compte que des cas indubitables de syphilis nerveuse et leur sélection risque d'être très difficile.

En effet, on peut admettre actuellement qu'un tableau clinique, même très suggestif de syphilis nerveuse, ne peut permettre à lui seul de porter le diagnostic. Une observation de DUREL est très significative à cet égard :

Un malade, considéré comme atteint de paralysie générale, avait un test de Nelson négatif : cette circonstance lui valu de subir un examen clinique plus poussé qui fit découvrir chez lui une tumeur cérébrale. DUREL pense également que certains syndromes tabétiques ne sont pas d'origine syphilitique. Il va sans dire que si l'on inclut dans une statistique des malades de cette catégorie, on abaisse le pourcentage de positivité de la Luétine dans la syphilis nerveuse.

D'autre part, il ne faudrait pas oublier que les syphilis nerveuses pures, indépendantes de l'atteinte du tissu conjonctivo-vasculaire, ont peut être des modalités réactionnelles particulières du fait que l'inflammation se développe dans un tissu d'origine ectodermique, enveloppé dans le sac méningé.

Dans ces syphilis nerveuses pures, l'inflammation intéresse les tissus neuro-ectodermiques ; or l'intradermoréaction teste des tissus conjonctifs. Il est possible d'admettre qu'il y a dans cette dualité l'explication d'un certain nombre de réponses négatives.

Pour l'instant nous ne pouvons faire état que de 7 observations assez disparates dans lesquelles le diagnostic de syphilis ner-

veuse a été posé par l'examen clinique qui s'est vu vérifier, ou infirmer, par les réponses biologiques.

Nous remercions ici le Professeur POURSINES qui a bien voulu nous ouvrir son service de l'Hôpital de la Timone et nous fournir cinq observations.

Nous avons groupé ces 7 malades sous forme de tableau :

Nom du malade	Diagnostic	Sérologie	Nelson	L.C.R.	Luétine
DAL.,.	Tabés	++			+
FER...	Tabés	++		—	—
CAL.,.	Tabés	—	—	—	-
FAB...	P, G.	++		+	++
PON...	P. G.	++		+	—
BUR,..	p. G,	++	—		++
LAG...	Paraplégie syphilitique	++		+	+

Si nous éliminons de cette statistique le malade CAL..., qui semble rentrer dans la catégorie des pseudo-tabétiques décrits par DUREL, nous avons 4 réponses à la Luétine positives sur 6 malades testés, soit 66 %. Ce pourcentage est identique à celui qu'avait trouvé BASEILHAC et se rapproche également des autres chiffres avancés par SIMERAY, SEZARY et DEGOS, dans leurs travaux plus anciens.

Il serait intéressant de vérifier chez les malades dont le test à la Luétine est paradoxalement négatif, s'il ne s'agit pas d'allergie masquée, décelable par la réaction homéotopique. Nous n'avons pas eu la possibilité de le faire.

IV. — L'IDR DANS LA SYPHILIS SÉROLOGIQUE.

Nous définissons ici la syphilis sérologique comme un état d'infestation tréponémique se traduisant uniquement par la positivité des réactions de sérologie courante, sans contexte clinique et sans commémoratifs.

Les syphillis sérologiques ainsi comprises se répartissent en deux catégories :

a) Certaines correspondent à une infestation récente asymptomatique. Elles sont l'équivalent de syphilis primo-secondaires et l'IDR. à la Luétine est alors négative au premier test. Ces sérologies donnent au départ des chiffres très élevés aux épreuves quantitatives. A la suite du traitement elles évoluent rapidement vers la négativation, et, fait très important sur lequel

nous avons insisté, se constatent chez des malades où la réaction «homéotopique» est positive (voir les observations AD... TAOUR... au paragraphe deux).

b) d'autres correspondent à des infestations plus anciennes, également asymptomatiques. Ce sont le plus souvent des sérologies du type irréductible avec des taux d'anticorps qui peuvent être faibles et exeptionnellement des tests de Nelson négatifs. Nous avons testé 13 malades de ce type et nous avons obtenu :

— 8 réations faiblement positives
— 5 réactions plus fortement positives

} soit 100 % de positivité.

Il s'agissait de malades ne présentant aucun signe clinique de syphilis sauf une sérologie totalement et fortement positive et n'évoluant pas vers une négativation rapide malgré un traitement prolongé.

Nous avons cependant remarqué que les malades ayant présenté un test à la Luétine faiblement positif (8 cas) avaient vu leur sérologie se négativer, plus ou moins nettement, mais après des délais trop importants pour qu'on puisse les classer dans le groupe des infestations récentes asymptomatiques (voir a)

Dans les statistiques qui indiquent un taux de positivation inférieur (48,5 % chez BASEILHAC) il est possible que rentrent en part des observations de syphilis sérologiques correspondant à des contaminations récentes.

Notons au passage que nous n'avons jamais vu de cas de **fausse positivité** des réactions courantes, sauf dans un cas très spécial : celui des sérologies dissociées de la femme enceinte. Le test à la Luétine est venu confirmer dans trois cas la réponse du test de Nelson et trancher la question de la spécificité deux fois dans le sens positif et ue fois dans le sens négatif :

Observation nº 1044 : CAP...

Au cours d'une grossesse on découvre chez cette malade un Khan positif à plusieurs reprises, alors que le reste de la sérologie est strictement négatif. Un test de Nelson est demandé et se montre fortement positif (100 %). Une Luétine effectué à la même époque est aussi nettement positive. (++)

Observations nº 973 : BER...,

Cette malade a présenté un Kline positif au cours d'une grossesse. On fait une sérologie au Dispensaire et on trouve encore un Kline positif.

On demande un test de Nelson qui se révèle fortement positif (94 %).

Le test à la Luétine est également positif.

Observation n° 1045 : BOU...

Une sérologie effectuée chez cette malade au cours de sa grossesse a montré un Meinicke positif. Deux sérologies sont alors effectuées au Dispensaire et son entièrement négatives. Le test de Nelson l'est également.

L'IDR. à la Luétine est aussi négative.

V. — LE TEST A LA LUÉTINE EN PATHOLOGIE OBSTÉTRICALE ET INFANTILE.

On sait la difficulté du diagnostic de la syphilis dans ce domaine où les impressions cliniques et le laboratoire étaient accusés de divergence.

L'apparition du test de Nelson avait permis :

1° de vérifier la valeur des réponses de la sérologie classique

2° de faire la part plus exacte de ce qui revenait à la syphilis dans les accidents de la gestation et les troubles du développement de l'enfant (TRAMIER et RANQUE. Presse Médicale 1955. 63 n° 25, page 515).

L'IDR. à la Luétine apporte de nouveaux éléments d'appréciation peut-être plus sensibles que le test de Nelson, Citons à ce propos une observation très intéressante :

Observation n° 1035 : DEB,,.

Il s'agit d'une femme ayant mis au monde, en 1955, un enfant qui présentait à la naissance un bec de lièvre, une splénomégalie, un hydrocèle et en outre des fontanelles qui ne se sont soudées que très tardivement. L'enfant s'est développé normalement par la suite et est actuellement en bonne santé.

En 1956, cette femme est de nouveau enceinte, Elle nous est adressée pour examens complémentaires.

Deux sérologies, effectuées en Septembre et Novembre, sont strictement négatives.

Un test de Nelson, en Octobre, est «toxique».

En Novembre on refait un test de Nelson, qui est alors négatif, et on fait un test à la Luétine : il est très nettement positif (+ +) .Il va sans dire que l'existence de cette Luétine positive ne permet en aucune façon d'assurer le rôle de la syphilis dans la génèse des accidents constatés chez cet enfant ; mais du point de vue pratique, en présence de ces faits, nous n'avons pas hésité à instituer une thérapeutique spécifique.

L'IDR. à la Luétine, quand elle est négative, permet, à peu près à coup sûr, d'éliminer toute suspicion de syphilis et ce n'est probablement pas là son moindre mérite.

Nous avons ainsi pu éliminer le diagnostic de syphilis chez

une femme qui présentait des avortements à répétition (observation n° 989) et chez qui l'on trouvait simultanément : sérologie classique négative, test de Nelson négatif (0 °/₀) et Luétine négative.

Dans l'étude de la descendance des malades atteints de syphilis, l'IDR. à la Luétine s'est révélée d'un intérêt de premier plan pour différencier les porteurs passifs d'anticorps maternels des enfants réellement atteints de syphilis congénitale.

Il est en effet bien établi de nos jours que des enfant, nés de parents syphilitiques, présentent souvent à la naissance des sérologies positives et des tests de Nelson positifs.

Certains d'entre eux, non traités, négativent spontanément leurs réactions sérologiques : en premier lieu les réactions d'hémolyse, puis de floculation, puis le test d'immobilisation, Ils ne font jamais d'accidents spécifiques, et ne doivent pas être considérés comme atteints de syphilis congénitale. D'autres sont également positifs aux épreuves sérologiques et sont destinés à présenter des accidents de syphilis congénitale tardive.

L'évolution dans le temps de la courbe sérologique permet de distinguer les uns des autres ; mais au début il est impossible de préciser, par les réactions in vitro, si l'enfant est contaminé ou simple porteur d'anticorps maternels hérités d'un passage transplacentaire.

Ici l'IDR. à la Luétine permet, rapidement, de trancher le problème.

Les IDR, sont négatives chez les enfants porteurs passifs d'anticorps. Elles sont positives en cas de syphilis congénitale (9 cas sur 9 dans les syphilis congénitales tardives. BASEILHAC).

Chez les enfants jeunes on pourrait d'ailleurs s'aider de la réaction «homéotopique pour déceler une allergie «masquée». C'est ce que nous avons fait dans deux des cinq observations que nous allons présenter maintenant :

Observation : ARM...

enfant né en décembre 1955 d'une mère porteuse d'un chancre de la grande lèvre depuis le mois d'octobre et énergiquement soignée. En janvier 1956 on trouve chez l'enfant un Kline positif (+ +). Une première Luétine effectuée à ce moment est négative. Huit mois après, en Octobre, on refait une sérologie qui est entièrement négative ; une deuxième Luétine est toujours négative.

Observation n° 1022 ; ROU...

Enfant né d'une mère en période sérologique. Il présentait en Novembre 1955 un test de Nelson positif à 95 °/₀. Une Luétine effectuée également en Novembre, est négative. En Octobre 1956 on refait à cet enfant un test de Nelson qui est alors pratiquement négatif (27 °/₀). Une deuxième Luétine est encore négative.

Nous citerons enfin trois observations d'enfants prématurés, hypotrophiques graves, chez qui l'on avait trouvé une sérologie positive à la naissance. et qui nous ont été envoyés pour examens complémentaires. (Observ. 1024 - 1025 et MOR...).

Chez ces trois enfants nous avons trouvé simulanément une sérologie, un test de Nelson et un test à la Luétine négatifs. Nous n'avons pu faire d'injection homéotopique comme dans les deux premières observations.

VI. — RESULTATS OBTENUS AVEC LES EXTRAITS DE SPIROCHETES RECURRENTS DANS LA RECHERCHE D'UNE ALLERGIE CROISÉE.

Pendant les premiers mois de notre expérimentation nous avons effectué chez nos malades, en plus de l'intradermo-réaction à la Luétine et de l'injection témoin, une troisième IDR, aux extraits de Borrélia Hispanica (Souche Langeron), dans le but de rechercher une allergie croisée possible entre la Luétine et les extraits de Borrélia préparés par le Professeur J. RANQUE au Laboratoire Municipal d'Hygiène.

BASEILHAC avait commencé cette recherche, mais, au terme d'une étude de 32 IDR. aux extraits de spirochètes récurrents, avait trouvé trop de divergences dans les réponses respectives de la Luétine et des extraits pour en tirer des conclusions valables.

Cependant dans la syphilis primo-secondaire il avait cru remarquer que les réponses cutanées aux deux extraits étaient négatives.

Nous avons effectué également une trentaine d'IDR, aux extraits de spirochètes récurrents chez des syphilitiques et des sujets indemnes de syphilis, sains ou malades.

Nous n'avons observé **aucune concordance** entre les réponses de la Luétine et celles des extraits de Borrélia, quel que soit la catégorie des sujets envisagée.

En effet nous avons obtenu des réponses positives, chez le sujet sain et chez le syphilitique primaire ou secondaire, où la Luétine est toujours négative.

Inversement nous avons noté des réponses négatives chez des malades atteints de syphilis tertiaire, ou de syphilis sérologique pure, malades chez qui la Luét ne est toujours positive.

L'intensité même des réponses, dans les rares cas où elles concordaient, étaient très variable : une Luétine faiblement positive voisinant avec une réaction très fortement positive due aux extraits de Borrélia, et inversément.

Nous n'avons pas reconnu à ces extraits une spécificité comparable à celle de la Luétine dans la syphilis. et ces premiers résultats ne nous ont pas incité à poursuivre nos recherches.

TABLEAU GÉNÉRAL des réponses de la Luétine chez les syphilitiques et les sujets indemnes de syphilis

	PREMIÈRE I. D. R. A LA LUÉTINE				DEUXIÈME I. R. D. A LA LUÉTIME (Injection homeotopique)			
	nombre de cas	—	+	o/o des +	nombre de cas	—	+	o/o des +
Sujets sains	11	11		0 o/o	10	10		0 o/o
Sujets malades non syphilitiques	39	39		0 o/o	20	20		0 o/o
Syphilis primaires et secondaires								
récentes	23	23		0 o/o	16		16	100 o/o
anciennes	20	12	8	40 o/o	9		9	100 o/o
réinfectées	10		10	100 o/o				
Syphilis tertiaires								
cutanéo-muqueuses	2		2	100 o/o				
cardio-aortiques	3		3	100 o/o				
nerveuses	6	2	4	66 o/o				
Syphilis sérologiques	13		13	100 o/o				

Conclusions

Les résultats de l'étude de l'intradermo-réaction à la Luétine entreprise dans le service de la Clinique Dermato-syphiligraphique de la Faculté de Marseille, et au Dispensaire antivénérien de l'Hôtel-Dieu, et poursuivie pendant une année. nous ont amené à confirmer en grande partie les travaux des auteurs qui s'étaient intéressés à ce même sujet, en particulier ceux de SIMERAY et de BASEILHAC, et par contre à préciser certains points qui pouvaient être considérés comme encore obscurs.

En ce qui concerne les notions que l'on peut considérer à l'heure actuelle comme bien établies, il faut mettre au premier plan la spécificité étroite des réponses positives de l'IDR. à la Luétine pratiquée avec un antigène de valeur à partir de tréponèmes virulents de la souche Nichols.

SIMERAY, BASEILHAC et nous même n'avons jamais constaté la positivité de la réaction chez des sujets indemnes de syphilis.

La sensibilité de la réaction est extrême, probablement plus grande que celle du test de Nelson, et à fortiori, que celle de la sérologie courante, Elle s'explique par le fait que les anticorps circulants - réagines de la sérologie classique ou immobilisines du test de Nelson - finissent par disparaître dans certaines circonstances lorsque les phénomènes inflammatoires de la syphilis sont éteints depuis de nombreuses années. L'allergie tissulaire, par contre, lorqu'elle a pris naissance, semble persister indéfiniment.

L'IDR. à la Luétine représente donc l'épreuve la plus sensible pour le diagnostic rétrospectif de la syphilis tardive.

Ces qualités de sensibilité et de spécificité ne permettent pas évidemment de rapporter à la syphilis tous les accidents que peuvent présenter les sujets à Luétine positive. Dans ce domaine le diagnostic étiologique définitif ne pourra être établi qu'après une étude synoptique de tous les éléments de discussion : éléments cliniques, évolutifs, sérologiques, allergologiques, thérapeutiques.

Mais la situation inverse qui se présente lorsque le test à la Luétine est négatif. permet, presque à coup sûr, d'assurer la non-spécificité syphilitique, des lésions de type tertiaire.

La seule réserve à faire concerne la pathologie nerveuse pour laquelle nous ne saurions être aussi catégorique.

Par contre en cardiologie et en médecine infantile la négativité du test à la Luétine semble pouvoir éliminer formellement le diagnostic de syphilis. Un cas particulier est représenté par les enfants sains, issus de parents syphilitiques, qui présentent parfois des réponses positives aux épreuves sérologiques alors que l'IDR. à la Luétine est toujours négative.

La partie plus originale de notre travail tient à la répétition des injections de Luétine chez des malades négatifs à un premier test.

Grâce au Professeur CHARPY, et à la notion d'allergie «masquée» qui lui est personnelle, nous avons pu reconnaître la valeur des injections «homéotopiques» qui se révèlent constamment positives dans une période de la syphilis ou le test à la Luétine est classiquement négatif : la période primo-secondaire.

En se plaçant sur un plan d'allergologie générale, il eut été étonnant que la syphilis échappât aux règles que suivent les autres maladies. En réalité l'allergie tissulaire, chez les syphilitiques se constitue dans les délais habituels, mais reste «masquée» au cours des premiers mois de l'évolution, par l'importance des phénomènes allergiques humoraux, antigonistes de l'allergie tissulaire. Cette allergie «masquée» n'est révélée que par l'artifice de la réaction « homéotopique ».

On peut ainsi parfois, sur le plan pratique, confirmer ou infirmer un diagnostic de syphilis, établi à la période primo-secondaire sur des signes insuffisants.

Ces considérations viennent enfin s'inscrire dans le cadre plus général des recherches sur l'allergie, poursuivies par notre maître le Professeur CHARPY, à la Clinique Dermatologique de la Faculté de Marseille, et acquièrent une valeur dogmatique, à la consécration de laquelle nous serions très honorés d'avoir pu, modestement, contribuer.

Lu et Approuvé :
Le Président du Jury,
J. CHARPY.

Vu et Approuvé :
Le Doyen,
G. MORIN.

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie d'Aix-Marseille,
J. BLACHE

BIBLIOGRAPHIE

A

1. ALDERSON H.E. — Value of tests with commercial luetin. — *Arch. Derm. Syph.* (1922), 6, 601,
2. AMBLER J.V. — Diagnostic value of the organic luetin reaction. — *Arch. of Dermatology and Syphilology* (sept. 1933) 28, 353-362.
3. ARISTOWSKY et HOELTZER. — Zur frage der Kultivivierung der spirochetta pallida in füssigen næbrfœdern. — *Klin. woch.* (1925), 4, 2016.
4. ARLOING F. — Ophtalmoréaction à la tuberculine dans quelques cas de syphilis. — *Soc. Méd. Hôp. Lyon* (3 Déc. 1907) et *Lyon Médical*, (1908), 1, 90-100.
5. ARTOM et FORNANA. — Riccerche sperimentale sulla reattivata cutanea nel corso della sifilide. — *Giorn. Ital. Derm. Sifil.* (juin 1928) nº 3.
6. ARZT L. et FUCHS H. — Liquor und Klinische Nervenveræenderungen bei Tertiaerer Haut (Schleim Haut) Lues und Ihre Beurteilung Hinsichtlich Prognose und Therapie. — *Arch. F. Derm. und Syph.* (mars 1931), 163, 164.

B

7. BABONNEIX M. L. — Réaction de l'allergie appliquée aux affections para-syphilitiques du système nerveux. — *Gaz. Hôpit.* (6 sept. 1919), 51, 802-804, et *Ann. Mal. Ven* (1919), 628.
8. BAERMANN G. et HEINEMANN H. — Intracutanée-réaction de la syphilis et de la framboesia. — *Münch. Méd. woch.* (1913), LX, 1537.
9. BARKER M.D. — Value of organic luetin in diagnosis and treatment of syphilis. — *Arch. of Derm. and Syph*, (nov. 1934), 30, 676-691.
10. BASEILHAC Albert. — Thèse Doctorat en Médecine. — Marseille (1955).
11. BASSET A. — Les syphilis grangréneuses. — *Thèse Doctorat en Médecine Paris* (1941).
12. BELLANTONI R. — Le diagnostic moderne de la syphilis. — Séro-diagnostic et cuti-réaction. — *Gazz. degli Osped.* (1912), 564.
13. BENEDEK L. — Ueber Haut reaktion mit Noguchi luetin bein paralytikern. — *Münch. Médic. Woch.* (1913, 60, 2033 et *Orv. Hetilap* (1913), 46.
14. BERGEL. — Die allergischen vorgrange bei syphilis. — *Zentre F. Haut U. Geschlech* (1926), XIX, 707.
15. BERTIN E. et BRUYANT L. — Essais infructueux de cuti-réactions dans la syphilis avec les extraits de foie hérédo-syphilitiques. — *C.R. Société de Biologie* (9 avril 1910), 579.

16. BESSEMANS A. — Sur les formes différentes et le pouvoir pathogène de l'agent étiologique de la syphilis. — *Revue de Médecine* (1932), 49, 581-600.
17. BESSEMANS A. et POTTER Fr. — Sensibilité intradermique du lapin normal et syphilitique aux injections de protéines non spécifiques et de produits préparés avec le treponema pallidum des lésions ou des cultures. — *C.R. Soc. (Belge) Biol.* (3 mai 1930), 104, 339.
18. BESSEMANS A. et POTTER Fr. — Epreuves intradermiques d'hypersensibilité chez le lapin porteur de manifestations syphilitiques primaires et métastatiques à tréponèmes. — *C.R. Soc. (Belge) Biol.* (27 juin 1931), 107, 1573.
19. BENAZZI M. — Premières notes sur le comportement des anticorps syphilitiques après stimulation par l'organo-luétine. — *Minerva D rm.* (juillet 1952). 27, N° 7, 162-163.
20. BIZZOZERO E. et BERNUCCI J. — Allergie et super infection de la syphilis. — *Ann. Derm. Syph.* (1928), 9, 553-575.
21. BLECHMANN, DELORT, TULASNE. — Résultats comparatifs de la réaction à la luétine et de la réaction de Wassermann dans la syphilis héréditaire. — *Ann. Mal. Vénér.* (février 1915), 10 114-127, et *Gaz. Méd. de Paris* (15 déc. 1916).
22. BLOCH. — Stoff wechsel und immunitats problème in der dermatologie. — *Corresp. Bl. F. Schw. Aerzte* (août 1917), 31, vol. XLVII, 1005.
23. BOASH. et Ditelvesen Ch. — Untersuchungen über Noguchis luetin reaktion. — *Arch. F. Derm. U. Syph.* (1913), 116, 852-864.
24. BOAS H. et STUPP J. — Untersuchungen über cutan reaktionen mit organe trakten bein syphilitiken. — *Arch. F. Derm. U. Syph.* (1914), 120, 730-738.
25. BONNET L.M. et BERARD. — Ophtalmoréaction de Calmette dans les mal. cut. et vén. — *Soc. Méd. Lyon* (2 décembre 1907) et *Lyon Med.* (26 janvier 1908), 189-195.
26. BORBERG. — Ueber die spezifitat der luetin reaction. — *Derm. wsch.* (1918), 67, 702.
27. BOREL. — Nouvelle technique pour la production de l'orchite aiguë chez le lapin. — *Soc. Biol.* (janv. 1952), 146, N° 1, 32.
28. BRANDT. — Das luotest Müller-Brandt. — *Sauchenbekampfg* (1929), 6, 183.
29. BREDE H.D. — Résultats obtenus avec le « Lues-Schaenell-test » (Test Rapide de la Syphilis) de Behring. — *Deutsche med. wschr.* (nov. 1940), 74, N° 1445-1446.
30. BRETON et PIERRAT. — *Echo médical du Nord* (10 mai 1914).

31. BROWN A. — The luetin reaction in infancy. — *Am. J. Dis. Child.* (sept. 1913), 6, 171.
32. BURNIER R. — La cutiréaction dans la syphilis. — *Ann. mal. vén.* (janv. 1914), 1.
33. BUSSON B. — Ein luetin propark. — *Wien. klin. woch.* (1924), 37, 333.

C

34. CATIA. — Le protéino-pronostic de la syphilis par intradermo-réaction de protéines spécifiques. — *Ann. mal. vén.* (avril 1930), 286.
35. CEDERCREUTZ A. — Noguchis luetin reaktion. — *Derm. wsch.* (1915), 60, 62.
36. CIUFFO. — Tentativi du cuti et oftalmoreazione nelle sifilide. — *Giorn. Ital. Mal. Vener. Pelle* (1909), 44, 170.
37. CIUFFO. — *Gazz. de Osp.* (1909), 30, 813.
38. COUDERT J. et SIMERAY A. — A propos de la réaction obtenue dans la syphilis avec une suspension de tréponèmes tués. Présentation iconographique et caractères histologiques de la réaction dans un cas typique. — *Lyon Soc. Franç. derm. et syph.* (1953), 60, 63e année, 185.
39. Cutiréaction dans la tuberculose (Revue Générale). — « Monde Médical (1er mai 1924), 645, 326.
40. Cutiréaction dans la syphilis (Revue Générale). — « Monde Médical » (5 o tobre 1913), 496, 756.
41. CLAUSZ M. — Diagnostische versuche mit luetin Noguchi. — « Münch. Méd. Wchnschr. » (1933), 61, 1914.
42. COHEN M. — La réaction cutanée de Noguchi et ses applications en ophtalmologie. — « Arch. of Opht. » (1927), XLI, 8.
43. COLE H.N. et PARIZEK H.V. — The provocation of the luetin test in non syphilitic patients. — (14 avril 1917), 68, 1089.
44. COMETOU M. — L'allergie dans la syphilis. — « Thèse Doctorat en Médecine ». — Paris 1930.

D

45. DEFINE G. — Giorn. delle Mal. Ven. et della Pelle (12 février 1917), 352.
46. DEGOS R. — La valeur de la réaction à la luétine dans le diagnostic de la syphilis tertiaire cutano-muqueuse. — « Sem. Hôp. Paris » (15 décembre 1941), 26, 1081-1086.
47. DEGOS R. — La réaction à la luétine en syphiligraphie. — « Bull. Soc. Franç. Derm. Syph. » (avril 1941), 48, N° 4, 376-388.
48. DEGOS R. — Intérêt de la luétine dans le diagnostic de la syphilis humaine. « Ann. Biol. Clinique » (février 1945), 2, 23-25.
49. DESNEUX J. — Cutiréaction à la luétine chez les syphiliti-

ques. — « Journ. Méd. Bruxelles » (16 octobre 1913), N° 42, 437.
50. DESNEUX J. — L'allergie dans la syphilis (Vol. jubil. centenaire). — « Soc. Royale Sc. Méd, et Nat. Bruxelles 1922)
51. DESNEUX J. — Syphilis et cutiréaction. — « Bull. Soc. Roy. des Sc. Méd. et Nat. Bruxelles » (1914), N° 1.
52. DUBOIS P. — Que peut-on attendre de la cutiréaction dans la syphilis ?. — « Policlinique » (1913), N° 19.
53. DUJARDIN B. - Allergie au cours de la syphilis. — « Paris Méd. », (1er mars 1924), 51, 210.
54. DUJARDIN B. — Communication au Congrès de Strasbourg, 1923, sur la sensibilisation et la désensibilisation dans la syphilis. — « IIIe Congrès Derm. Syph. Langue Française Strasbourg (juillet 1923), 267.
55. DUJARDIN B. — Peut-on provoquer l'allergie ou l'hypersensibilisation au cours de la syphilis nerveuse ? — « Journ. Neurol. et Psych. » (1923), p. 21 et « Journal Neuro. Psych. » (1932), 2, 1.
56. DUJARDIN B. — « Annales des Mal. Vén. » (avril 1932), 27, p. 259-269.
57. DUJARDIN B. — Diagnostic précoce et pathogénie des syphilis nerveuses. — « Conf. Intern. de Défense contre la Syphilis ». — Paris, mai 1932, Peyronnet, édit.
58. DUJARDIN B. — Ann. et Bull. Soc. Roy. de Médecine de Gand. — Avril 1932, 83-90.
59. DUJARDIN B. et DESCAMPS. — Influence d'une sensibilisation expérimentale sur l'allergie et les hétéro-allergies. — « Ann. Soc. Roy. Sc. Méd. et Nat. Brux. » (juin 1924).
60. DUJARDIN B. et DESCAMPS. — L'allergie, une constituante du terrain. Etude pathogénique et thérapeutique. — « Arch. Int. de Méd. Expér. (mars 1925), 1, 539.
61. DUJARDIN B. et DUPREZ Ch. — Allergie dans la syphilis et la tuberculose. — « Ann. Méd. » (août 1923) et « Revue Belge de la Tuberculose » (mars 1925).
62. DUJARDIN B et DUPREZ Ch. — Réaction des syphilitiques à la tuberculine. — « Soc. Méd. des Hôpit. » (11 mars 1910).
63. DUJARDIN B. et WISER. — Intradermo-réactions possibles au luotest dans la syphilis allergique précoce ou tardive.— « Brux. Méd. » (1930), 42, 1133.
64. DU PASQUIER M.P. — Les tests cutanés dans le diagnostic de la syphilis. — « J. Méd. Bordeaux » (1954,) 131, 276-284 (bibliographie).

E

65. EAGLE et FLEISCHMANN. — The antibody response in rabbits to killed suspension of pathogenic treponema pallida. — « J. Exp. Med. » (1948), 87, 369.
66. EISNER. — « Berlin Médiz. » (3 juin 1907), 9511.

F

67. FAGGINOLI A. et FISICHELLA V. — Sur l'intradermo réaction de Noguchi dans la syphilis. — « Boll. della Acad. di Scienze Naturali in Catania » (1913), XXVI, série 2, et « B.Kl.W. (1913), N° 39.
68. FELLNER. — The effect of inoculation of malaria on the course of the luetin reaction. — « Derm. Zeit. Schrift. (1930), 60, 41.
69. FESSLER A. — Die Diagnostische verwendborkeit des luotest — Arch. F. Dermat. U. Syph. (juin 1931), 163, 271-282.
70. FISCHER A. et KLAUSNER. — Ein beitrag zür kutenreaktion der syphilis. — Wiener Kline Woch. (1913),XXVI, n°2, 49.
71. FONTANA A. — Dermat. Woch. (1912), U° 4, 109.
72. FORDYCE. — Méthodes modernes sur le diagnostic de la syphilis. — Ann. Mal. Vén. (1917), 157.
73. FOSTER G.B. — Noguchi's luetin reaction in syphilis. — J. Amer. Méd. Assoc. (nov. 1913), 146, 645.
74. FOX H. — Cutan. dis. (1912), 30, 462.

G

75. GANDY. — Arch. Dermat. and Syph. (déc. 1931), 24, 937.
76. GASTINEL P. et BOUTELIER A. — L'allergie dans la syphilis. — Bull. Méd. (juillet 1923), 2, 897.
77. GASTINEL P. et PULVENIS R. — La syphilis expérimentale. Masson (1934), 210, 223.
78. GASTINEL P., PULVENIS R. et COLLART P. — Sur une tentative d'immunisation de lapins par injections de broyats de syphilomes. — Ann. Dermat. Syph. (juillet-août 1942), N° 7 et 8, 374.
79. GATE J., THIVOLET J., SIMERAY A. et ROLLAND M. — L'intradermo-réaction aux suspensions de tréponèmes pathogènes (Source Nichols) formolés (Son intérêt et ses limites pour le diagnostic de l'infection syphilitique). — Ann. Méd. (1953), 54, n° 8, 633-651 (bibliographie).
80. GAVINI G. — La cutireazione con la tuberculina nella infezione sifilitica. — Congr. Intern. Dermat. Rome (1912) et Rilorma Med. (1913), n° 36-39.
81. GEBER H.V. — La valeur de la réaction intradermique chez les syphilitiques avec les extraits de tréponéma pallidum. Gyogyaszat (1913), VII.
82. GOLDENBERG et PANISSET. — La pratique des inoculalations intradermiques. — Paris Médic. (1927), n° 2.
83. GOUGEROT et PEYRE. — Proteino-pronostic de la syphilis par intradermoréaction de protéines non spécifiques. — Monde Médical 1er décembre 1927), 720, 969.
84. GRADWOHL, R. B — The luetin test of syphilis. — Méd. Rec. (1927) 81, 973.
85. GREGORIO E. (de) et SERANO G. — Arch. de Med. Cir. y Especialid (janv. 1922), 35, 61-63.

86. GRILLMAYR W. — Résultats obtenus avec la répétition du « luotest » (Diagnostic de la syphilis par cutiréaction). — Wien Med. Wschr. (22 oct. 1949), 99, n° 41-42, 486-489.
87. GRON K. — Die kutireaktion Noguchis bei der syphilis durch luetin. — M. Revue (1914), n° 1 (Norvège).
88. GUTMANN C. et KROPATSCH. — Das verhalten der intra cutanen pferdeserum und gelatin reaktionen bei lues. — Wien Klin Woch (1924), 37, 198.
89. GRZYBOWSKY. — L'allergie de la peau dans la syphilis. Acta Dermato-Venereologica (mars 1930), XI, fasc. 1.

H

90. HANOUNE D.E. — L'allergie cutanée dans la syphilis et en particulier dans la syphilis de l'indigène algérien. — Thèse Doctorat en Méd. (Alger 1927).
91. HEDEN. — Ueber intradermale und intravenœse verabeichung von luetin aus syphilistischen kaninchentestis bergestellt. — Acta Derm. Ves. Ver. (1936), 17, 307.
92. HERB. — The signiliance of luetin reaction a related to a better diagnosis and treatment of syphilis. — Urol. and cut. Review., XXVIII (1923), p. 153.
93. HOELTZER. — Journ. de microbiol. (Russe — 1926), p. 35 et (1927), page 235.
94. HOLLANDER L. — Organic luetine. — Arch. of Derm. and Syph. (1928), 17, 197.

J K

95. JADASSOHN. — Syphilidologische beitræge. — Arch. F. Derm. U. Syph. (1907), 84, 45.
96. JEANSELME E. — De la luetine réaction. — Bull. Soc. Fr. Derm. (1914), 25, 27.
97. JOLTRAIN M.E. — Etude sur la cutiréaction à la luétine. — Bull. Soc. Fr. Derm. (1913), 24, 507.
98. JOSEPH M. — Klin. Wochenschr. (1929), 981.
99. KALISKI D. J. — La cutiréaction à la luétine dans la syphilis. — New-York Med. Journ. (1913), XCVIII, 24.
100. KAMMERER H. — Le diagnostic par intra-cutiréaction avec les extraits de spirochète. — Münch. Med. Woch. (1912), LIX, 1534.
101. KAST et KOLMER. — Concerning the cultivation of treponema pallidum. — Am. Journ. of Syph. (1929), 8, 145.
102. KAUFMANN G. et WOLFRAM St. — La valeur de la réaction au luotest. — Wien Méd. Wschr. (7 sept. 1950), 100, n° 33-34, 576-581 (bibliographie).
103. KISSMEYER A. — Luetin reaktion eine jodwurking. — Derm. Wsch. (1918), 67, 702.
104. KISSMEYER A. — Untersuchungen einer neuen syphilis reaktion. — Hospitals Tidende (1914), n° 2.

105. KLAUSNER E. — Zur technik der pallidin reaktion. — Münch. Med. Woch. (1914), n° 2.
106. KLAUSNER E. — Ueber eine klinisch werwerbore kutan reaktion auf tertiar syphilis. — Wien Klin. Woch (1913). 26, 973.
107. KLAUSNER E. — Die kutireaktionen bei syphilis mit besonderer berücksichtigung der pallidireaktion. — Arch. F. Derm. U. Syph. (1914), 120, 444-523.
108. KOLMER J.A. — Cutaneous reactions in syphilis with special references to the luetin reaction, and the necessity for controls in cutaneous tests. — J.A.M.A. (1932), 76, 2063.
109. KOLMER J.A., TUFT L. et RULE. — A study of luetin prepared of syphilitic rabbits testicular tissues. — Am. Journ. Syph. (1930), 14, 241.

L

110. LAGANE. — L'intradermo-réaction à la luétine dans la syphilis et dans quelques maladies infectieuses. — Soc. Méd. Hôp. (12 déc. 1913).
111. LAUTERSTEIN et PLANNER. — Klin. Monatsbl. F. Augenh. (1921), 67, 78.
112. LAVERGNE G.H. — « Tréponème Test » intradermoréaction pour le diagnostic de la syphilis. — Gaz. Méd. France (mars 1952), 59, n° 5, 278 et Paris Méd. (supl.) mai-juin 1951, n° 3, 83.
113. LECLERQ R. — Méthodes d'exploration de la syphilis. — Gaz. Méd. France (1954), 61, 561-565.
114. LOEPER, DESBOUIX, DUROEUX. — La dermoréaction au glycochocolate de soude chez les syphilitiques. — Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris (1910), 30, 893.
115. LOWENSTEIN. — Die luetin reaktion nach Noguchi bei augenkrankeit. — Méd. Klin. (1913). 9, 410.

M

116. MAGNUSON H.G., EAGLE H. et FLEISCHMANN R. — The minimal infections inoculum of treponema pallidum (Nichols Stain) and considération of its multplication in vitro. — Am. J. Syph. Gonor. Ven. Dis. (1948), 32, 1.
117. MARIE A. et ALCOCK B. — Note sur 100 réactions à la luétine. — Soc. Méd. Hôp. Paris (1913), 36, 579.
118. MARSHAK L.C. et ROTHMANS. — Test cutané à l'aide d'une suspension purifiée de « treponema pallidum ». — Am. J. Syphilis (janv. 1951), 35, n° 1, 35-41, 4 fig. (bibliogr).
119. MATTIROLO G. und BOTTESELLE G. — Turin Patologica (1914), n° 138.
120. MEIROWSKY E. — Ueber die diagnostiche und spezilische bedertung der V. Pirquetschen haut reaktion. — Arch. F. Derm. U. Syph. (1909), 94, 335.
121. MONTPELLIER M. — Congrès d'Alger (avril 1930).

122. MONTSKA. — Contribution à la question de la spécificité du phénomène d'inversion sérologique après vaccination par le luoiest. — Wien Med. Wschs. (24 fév. 1951), 101, n° 8, 142-144.
123. MONTZKA K. — Données statistiques sur la répétition du luotest (cutiréaction pour le diagnostic de la syphilis). — Wien. Med. Wschr. (19 nov. 1939), 99, N° 45-46, 536.
124. MULLER R. et PLANNER — Kombinierte neo salvarsan und organ luetin therapie bei einem falle maligner lues - Münch. Méd. Woch. (1921), 68, 1393.
125. MULLER R. et STEIN R.O. — Münch. Mediz. Wochenschr. (1913), 63, N° 38 et 40 et wien. Klin. wochenschr. (1913) 26, N° 21, 725.

N

126. NAKANO H. — Experimentelle un klinische studien über kutireaktion und anaphylaxie bei syphilis - Arch, Derm. U. Syph. (1913), 116, 281, 311.
127. NANU-MASCEL J., ALEXANDRESCU-DERSCA C. und FRIEDMANM L. - Bucarest.-Munch. Méd. W. (1914) N° 23
128. NEISSER A. — Berliner. Médizin. Gesellsch. (4 mars 1908)
129. NEISSER A. — J. Exp. Med. (1911) 13 p. 43, 78 et 217.
130. NEISSER A. et BRUCK C. — Beitrage fur Pathologie und Therapie der Syphilis (1911).
131. NELSON. — Factous affecting the survival of treponema pallidum in vitro — Am. J. Hyg. (1948), 48, 102.
132. NICOLAS J. et FAVRE M. — Résultats des cutiréactions à la tuberculine chez les syphilitiques. — Congrès Intern. de Dermat. (Rome 1912).
133. NICOLAS J., FAVRE, M. AUGAGNEUR et CHARLET.— Réactions des syphilitiques aux injections sous-cutanées de tuberculine. — Soc. Méd. Hôp. de Lyon (séance du 20 déc. 1910), p. 498.
134. NICOLAS J., FAVRE M. et CHARLET. — Intradermoréaction à la syphiline et réaction de BW. — Soc. Méd. Hôp. de Lyon (séance du 12 avril 1910), p. 179.
135. NICOLAS J., FAVRE M. et CHARLET. — Réactions des syphilitiques à la tuberculine. — Soc. Méd. Hôp. de Lyon (1er mars 1910). 113.
136. NICOLAS J., FAVRE M., GAUTIER CL. et CHARLET,— Intradermoréaction avec la syphiline chez les syphilitiques. Soc. Méd. Hôp. Lyon (Séance du 15 fév. 1910), p. 476.
137. NICOLAS J., FAVRE M. et GAUTHIER Cl. — C.R. de la Soc. de Biol, (fév. 1910), p. 257.
138. NOBL. et FLUSS. — Zur intrakutanreaktion bei syphilis. — Wien Klin. Wosch. (1912), 25, 475.
139. NOGUCHI H. — Résultats de la cutiréaction à la luéline. Presse Médicale (Sept. 1913). 76-77, p. 757 et (oct. 1918)

140. NOGUCHI H. — A cutaneous reaction in the syphilis. — Journ. Exp. Méd. (1911), XIX, 557.
141. NOGUCHI H. — Pratical application of the luetin test. — New-York Med. Journ. (22 août 1914).

O

142. OHYA. — Acta dermatologica (juillet-Août 1932), 20, 46.
143. ORLEMAN et ROBINSON D.M. — Valeur diagnostique de la réaction de la luétine de Noguchi en dermatologie. — Journ. Cut. Dis. (1912 July).

P

144. PEREZ G. — La luétine réaction. — Revue de Las Laborat. Ibéro-Amér. Barcelone (juin 1924), 949 et Ann. Mal. Vén. (déc. 1924), 905.
145. PEYRI — Imunité et allergie dans la syphilis. — Actas Dermos (février-mars 1917) et Ann. Mal. Vén. (1918).
146. PISCHEL-DOHRMANN. — The organ luetin reaction in the diagnosis of inerkeratitis. — Arch. of Opht. (1927), 56, 249
147. PLATO F. (del). — Intradermal reaction with treponemic antigen of reiter in diagnosis of syphilis ; mass study. — Riforma Med. (mars 1952), 66, 296, 300.
148. PUSEY W.A. — Am. J.M. Sc. (1913), 146, 504.

R

149. RAVAUT P. — Syphilis héréditaire et phénomène de sensibilisation. — Bull. Soc. Franç. Dermat et Syph. (mai 1932) 39, 619 626.
150. REITER. — Die praktische Verwentung der reinkultur von spirochetae pallida und dentium. — Deutsch. Med. Woch. (1926), 52, 729.
151. Report of the Council on Pharmacology and Chemistry of the A.M.A. organic luetin non acceptable for N.O.R. (New and Official Remedies). — J.A.M.A. (1933), 101, 929.
152. ROBINSON. — Journ. of Cut. Dis. (juill. 1912), p. 411.
153. ROTTMANN A. — Nouvelles méthodes de diagnostic de la syphilis. — Hollinck, édit. Vienne (1943), vol. 126 p.
154. ROTTMANN et TEICHMANN J. — La spécificité des réactions sériques et des réactions cutanées (luotest) dans la syphilis. — Wien Med. Wschr. (sept. 1950), 100, n° 35-36, 628-632 (bibliographie).
155. RYTINA A.G. — La réaction cutanée à la luétine dans le diagnostic de la syphilis. — Méd. Record (1913), LXXXIII, 384.

S

156. SCHERECHEWSKY. — Zurchtcng der spirocheta pallidum. — Deutche Medic. Woch. (13 mai et 22 juillet 1909).
157. — SCHMITTER. — Journ. of cut. Dis. (avril 1913), 549.
158. — SEEBERG G. — Increase of sensitivity to organic luetin on repeated testing. — Acta Derm. Vener. (1951), 31, 442-445

159. SEZARY A. et COMETOU M. — Allergie cutanée au sérum de cheval dans les différentes formes de syphilis. — Ann. Derm. Syph. (1930), II 1138-1149.
160. SHERRICK J.W. — J.A.M.A. (juillet 1915), 65, 404.
161. SIMERAY A. — Etude sur l'intradermoréaction aux suspensions de tréponèmes formolés (Souche Nichols Pathogène) — Thèse Doctorat en Médecine, Lyon 1953.
162. SIMERAY A. — Note préliminaire sur le test à la suspension sion de tréponèmes dans la syphilis. — Soc. Fr. Derm. Syph. (Réunion de Lyon) février 1953.
163. SIMON Cl. et WICKHAM. — Contribution à l'étude des cutiréactions à la tuberculine chez les syphilitiques. — Congrès Strasbourg (1923).
164. SIMPSON C.A. — La réaction à la luétine dans la syphilis. — Sout. Méd. Journ. (1913), IV, 234.
165. STEIN R.O. — The cutireaction in syphilis and its significance in diagnosis and therapy. — Urol. et Cutan. Rev. (1930), 34, 65.
166. STOKES J.H. — Luetin reaction producted by agar. — J.A.M.A. (1917), 68, 1092.
167. STRATTON K. — L'effet de l'imunisation par les extraits de tissu syphilitique sur le cours de la syphilis expérimenchez le lapin. — Am. J. Syph. (Mars 1942), 26, n° 2 227-230 (bibliographie).
168. STRAUSS. et TEISSIER. — De l'emploi de la tuberculine comme agent révélateur de la syphilis. — Congrès sur la Tuberculose, 3e session (1893), p. 125.
169. SULYAK — Orvosi hetil. (Octobre 1932), 75, 1020. 1022.

T

170. TARNOWSKY. — Quotede by Greenbaum and Hadden. — Syphilis and trauma, with especial reference to Tarnowky Test. — Gm. J. Syph. (Juillet 32), 15, 297.
171. TEDESCHI. — Fenomn di allergia nel sifilitici cutireazione sifilitica. — Gazz. Osp. (1908), 29, 620.
172. THIVOLET J., SIERAY A., ROLLAND A., CHALLUT F. — L'intradermoréaction aux supensions de tréponèmes formolés (souche Nichols pathogène). — Ans. de l'Institut Pasteur (juillet 1953), 85, n° 1, 23-33.
173. THIVOLET J., ROLLAND. — Presse Médicale (Mars 1956) 64, n° 22, 497.
174. TROSSARELLO M. — Intradermoreaktion bei lues durch extrakt aus skrotalm syphilonen von kaninchen abstr. — Derm. wochens. (1915), 60, 58.

U

175. UHLENMUTH et MULZER — Expertmentalle syphilis - Handb. Haut und Geschlechts Krankheit (1927), 4, 322

W

176. WALLENTIN G. — Expériences de la vaccination par le luotest dans le traitement combiné cobratoxinemirion. - Wien Méd. wschr. (24 février 1951) 101, N° 8, 144-147.
177. WEIL et GIROUX — Vorgleiche der Haüfrigkeit der wassermannschen und noguchischen reaktion bei erwachsenen syphilitikern — Soc. Méd Hop. (17 octobre 1913).
178. WOLFSOHN J.M. — The cutaneous reaction in syphilis. Journ. of Amer. Assoc. (14 juin 1913), 60, 1855.
179. WOLF — Uber das organluteid als diagnostikern und therapeutikum — Wien Méd. Wsch. (1927), 77, 199.

Z

180. ZIEGEL H.F.L. — Valeur pratique de la réaction à la luétine de Noguchi - Arch. Intern. Méd, (avril 1912), IX, 520,

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires,

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.